VISIT…

LANZAROTE Caliente.COM

Chem. Ber. **108**, 1871 – 1895 (1975)

Beiträge zur Chemie des Indols, VII[1)]
Synthesen in der Iboga-Reihe, III[1)]

Ibogamin, Ibogain und Epiibogamin

*Peter Rosenmund**, *Wolfgang H. Haase*, *Jürgen Bauer* und *Rainer Frische*

Institut für Organische Chemie der Universität Frankfurt,
D-6000 Frankfurt am Main 50, Laboratorium Niederursel, Niederurseler Hang

Eingegangen am 18. Juni 1974

Ausgehend von Malon- und Acrylester, *o*-Nitrotoluol, Oxalester, Bromessigester und Hydroxylamin werden in 14 Stufen jeweils stereoselektiv sowohl die Iboga- als auch die Epiiboga-Alkaloide nach einer neuen Indolsynthese erhalten. Diese Synthesen sind konfigurationsbeweisend.

Contributions to the Chemistry of Indole, VII[1)]
Syntheses in the Iboga-Series, III[1)]
Ibogamine, Ibogaine, and Epiibogamine

Starting from dimethyl malonate, methyl acrylate, *o*-nitrotoluene, diethyl oxalate, ethyl bromoacetate, and hydroxylamine, both the iboga and epiiboga alkaloids have been synthesised stereoselectively in only forteen steps by a novel indole synthesis. This synthesis proves the configuration.

In mehreren Veröffentlichungen zeigten wir, daß eine neue Indolsynthese – reduktive Cyclisierung von *o*-Nitrophenacetyl-(cyclo)alkanonen[2)] – geeignet ist, das Skelett der Iboga-Alkaloide verhältnismäßig einfach zu erhalten. Auf diese Weise wurde das Desäthyl-*dl*-noribogamin[3)], das Desäthylibogamin[4)] sowie das 8-Oxodesäthylibogamin[1)] synthetisiert.

Durch Einführung einer Äthylseitenkette erhält das vollständige Alkaloidgerüst gegenüber dem Desäthylibogamin ein viertes Asymmetriezentrum (C-4). Durch den auch anhand des Formelschemas erläuterten Syntheseweg wird stereoselektiv sowohl die Iboga- (C-4 *cis*) als auch die Epiiboga-Reihe (C-4 *trans*) aus gemeinsamen Vorstufen zugänglich.

Die Ketonkomponente **5** wurde nach einer durch uns vereinfachten Vorschrift italienischer Autoren[5)] – kombinierte *Michael-Diekmann*-Reaktion von Acryl- und Malonester, Alkylierung des β-Ketoesters **2** mit Natrium und Äthyljodid in Xylol sowie Verseifung und Decarboxylierung des erhaltenen **4** – gewonnen. Ersatz der Äthylester gegen die Methylester ergab wesentliche Vorteile vor allem hinsichtlich des apparativen Aufwandes und der Zeitersparnis.

---

1) VI. bzw. II. Mitteil.: *P. Rosenmund, W. H. Haase, J. Bauer* und *R. Frische*, Chem. Ber. **106**, 1474 (1973).
2) *P. Rosenmund* und *W. H. Haase*, Chem. Ber. **99**, 2504 (1966).
3) *P. Rosenmund, J. Bauer* und *D. Sauer*, Chem. Ber. **104**, 1379 (1971).
4) *P. Rosenmund, W. H. Haase, J. Bauer* und *R. Frische*, Chem. Ber. **106**, 1459 (1973).
5) *M. Artico, R. Giuliano* und *F. Lattanzi*, Ann. Chim. (Rome) **53**, 1911 (1963).

Das so gewonnene **1** konnte jedoch nicht in Xylol zu **3** alkyliert werden (Unlöslichkeit des Na-Salzes), sondern wurde mit mindestens gleich gutem Ergebnis wie bei der Darstellung von **4** in trockenem Aceton mit K_2CO_3 als Base und Äthyljodid alkyliert.

K_2CO_3, C_2H_5J, 75%; NaOH, $-CO_2$, 85%; 79–81%

1: R = CH_3
2: R = C_2H_5

3: R = CH_3
4: R = C_2H_5

5: R = H **5a**: *cis*-Oxim
6: R = CH_3
7: R = C_2H_5

50–70%; Epim.; 1 proz. HCl, ROH

cis *trans*

	R'	R''
8	C_2H_5	CO_2CH_3
9	C_2H_5	$CO_2C_2H_5$
10	CH_3	H

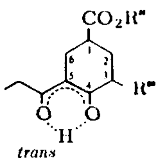
	R'	R''
11	H	CH_3
12	H	C_2H_5
13	OCH_3	CH_3
14	OCH_3	C_2H_5

	R'	R''	R*
15	H	C_2H_5	H
16	H	CH_3	C_2H_5
17	H	C_2H_5	C_2H_5
18	OCH_3	CH_3	C_2H_5
19	OCH_3	C_2H_5	C_2H_5

20; *cis*

Obwohl das hierbei erhältliche **5** leicht als *cis*-Isomeres gewonnen werden kann[4], ist dies im Hinblick auf die angestrebte Stereoselektivität der Synthese bedeutungslos, da die anschließende Enaminbildung der Ester **6**, **7** zu **8**, **9** unter epimerisierenden Bedingungen durchgeführt wird (Azeotropmethode). Durch starke sterische Hinderung des Morpholinringes mit der benachbarten synplanaren Äthylseitenkette bedingt, entstehen **8**, **9** vorwiegend *trans*-konfiguriert. Die Enaminbildung benötigt 3–4 Tage, jedoch, trotz vorhandener Estergruppe, ohne Nachteil für die Ausbeute.

Bei der nachfolgenden Acylierung mit (2-Nitrophenyl)acetylchlorid und der sauren Verseifung der Addukte zu den Diketonen **11**–**19** bleibt der während der Enaminbildung erworbene überwiegende *trans*-Anteil weitgehend erhalten, obwohl dieser jetzt infolge Fortfalls des Stützeffektes, den der Morpholinring der axialen Äthylseitenkette gewährt, thermodynamisch ungünstig ist.



Für die Bestimmung des Isomerenverhältnisses bei manchen dieser Diketone eignet sich sehr gut die NMR-Spektroskopie. *cis*- und *trans*-Isomeres erzeugen oft Enolprotonensignale bei unterschiedlicher Feldstärke. So zeigt das aus dem Enamin **8** mit (5-Methoxy-2-nitrophenyl)acetylchlorid erhältliche Isomerengemisch **13**/**18** zwei Singuletts bei ($CDCl_3$/TMS, 60 MHz) δ = 15.15 (**18**) und 15.45 ppm (**13**) (8 : 3). Analog fanden wir für das Gemisch **17**/**12** ein Verhältnis von ca. 3.5 : 1.

Die Zuordnung erfolgte, abgesehen von dem durch die Darstellung der Alkaloide erbrachten Beweis, durch folgende Ergebnisse und Überlegungen:

1) Das *trans*-Diketon entsteht im Überschuß.

2) Allgemein wird das Proton der stärkeren H-Brücke bei tieferem Feld angezeigt. Da das *cis*-Isomere am Cyclohexanonring (Cyclohexenring) diäquatorial substituiert ist, besteht eine im Gegensatz zum *trans*-Isomeren geringere Tendenz, durch Konformationswechsel die Geometrie des Moleküls zu ändern, was zur Stabilisierung der H-Brücke beitragen wird.

3) Unter energischen Bedingungen (1 proz. Salzsäure, absol. Alkohole, 48 h Rückfluß; schärfere Bedingungen führen zu Zersetzungen) gelingt die Einstellung des Diketongleichgewichtes, in welchem nunmehr erwartungsgemäß der *cis*-Anteil überwiegt (**12** : **17** = 2 : 1). Aus diesem von beiden Seiten her einstellbaren Gleichgewicht errechnet sich ein ungefährer ΔG-Wert von 0.4 kcal[6].

Die geschilderte NMR-spektroskopische Bestimmungsmethode gilt nur für in Lösung vollständig enolisierende Diketone. Das aus dem Enamin **9** gewonnene Isomerengemisch **14**/**19** ergibt jedoch hiernach einen zu kleinen *cis*-Anteil. Es gelingt, **14** in einer *nicht* enolisierten Diketoform zu kristallisieren. Die frisch bereitete Lösung von **14** in Alkoholen gibt keine $FeCl_3$-Reaktion und keinen Cu-Komplex, diese Reaktionen treten erst in der Wärme nach längerer Zeit auf. Es ist daher wahrscheinlich, daß ein Teil des *cis*-Isomeren in der nicht enolisierten Form bereits im Rohprodukt vorliegt und sich der genannten Bestimmungsmethode entzieht. Das in Frage kommende Proton (5-H) solcher Diketone absorbiert woanders (z. B. **20**: 2a-H: δ = 3.6 ppm, $CDCl_3$/CCl_4 1 : 1, HMDSO, 100 MHz), und zwar, wie hier exakt auszumachen, in analoger Signalgestalt (X-Teil eines ABX-Systems) wie das 5-H in den Verbindungen **21**, **24**–**26**, also als axiales H. Erwartungsgemäß ist demnach die äquatoriale Einstellung des (2-Nitrophenyl)acetylrestes begünstigt.

Derartige nichtenolisierende Diketone zeigen weiter eine auffällige Nichtäquivalenz der Benzylprotonen (C-8) unter Ausbildung eines ausgeprägten AB-Musters (**14**: $\Delta\nu$ = 12 Hz, **20** = 31 Hz, 100 MHz). Dies hängt u. E. damit zusammen, daß C-5, nunmehr asymmetrisch, über das Carbonyl C-7 hinweg einen Diastereotopieanteil liefert. Allerdings zeigen auch die von uns vermessenen enolisierenden Diketone eine, jedoch deutlich geringere, Aufspaltung der Benzylmethylengruppe, die im 60-MHz-Spektrum nur als leicht verbreitertes Singulett mit sehr kleinen Außenlinien erscheint. Bei 100 MHz ($CDCl_3$/CCl_4 1 : 1) ließ sich an Verbindung **15** ein $\Delta\nu$ von 14 Hz errechnen, entsprechend ca. 9 Hz bei 60 MHz. Hierfür kann eine leichte Rotationshemmung, bedingt durch die Nitrogruppe, in Verbindung mit der allgemeinen Asymmetrie des Cyclohexenringes verantwortlich sein.

6) Mit $\Delta G = -RT \ln cis/trans$

Stereochemie der Indolketone und -oxime

Nach stereoselektiver Synthese und Reindarstellung der *cis*- sowie der *trans*-Diketone läßt sich eine überschaubare reduktive Cyclisierung zu den Indolketonen **24**–**26** durchführen. Durch Addition der reduktiv erzeugten Aminogruppe an das C-7-Carbonyl der Diketone wird deren Enolisierung, soweit vorhanden, aufgehoben und ein neues Asymmetriezentrum (C-5) gebildet. Hierbei ist, wie weiter unten noch ausgeführt, ein thermodynamischer Verlauf anzunehmen.

12-**14** → (H_2(Pd, Ni))

	R'	R''	R'''
21	OCH_3	CH_3	H
22	H	H	H
23	H	H	$CO_2C_2H_5$
24	H	C_2H_5	$CO_2C_2H_5$
25	OCH_3	C_2H_5	CO_2CH_3
26	OCH_3	C_2H_5	$CO_2C_2H_5$

\+ **27**

$NaBH_4$

28a, b **29a, b**

	R'	R''	R'''
a	OCH_3	CH_3	H
b	OCH_3	C_2H_5	$CO_2C_2H_5$

27 (nicht isoliert)

Aus den *cis*-Diketonen entstehen bei reduktivem Indolringschluß praktisch nur die *all-cis*-Indolketone. Die Epimeren mit axialem Indolliganden sind, auch dünnschichtchromatographisch, nicht nachweisbar infolge des nicht zu vernachlässigenden Energieunterschiedes zwischen äquatorialer und axialer Lage des Indolylrestes.

Bei den konformativ stabilen Indolketonen mit äquatorialem Indolylrest (*cis*-Ketone) ist die Möglichkeit einer H-Brücke zwischen Carbonylsauerstoff und Indol-NH bzw. Indol-β-H in Erwägung zu ziehen. Dieses würde eine Rotationshemmung für den Indolylrest bedeuten und diesen in die Ebene des Cyclohexanonringes zwingen. Besonders gut läßt sich dies an Verbindung **21**[4] erkennen. Im NMR-Spektrum ($CDCl_3$/HMDSO, 100 MHz) tritt eine Verdopplung der NH-Signale (δ = 8.78 und 8.21 ppm, 2 : 1) und ebenfalls der β-H-Signale (6.05 und 6.2 ppm, 2 : 1) auf, wobei das jeweils bei tieferem Feld erscheinende Signal durch Brückenbindung erzeugt wird. Übereinstimmend mit der Existenz zweier Rotameren ist die unscharfe Zeichnung der Aromatenprotonen.

Die Cyclohexanonprotonen werden in zwei gut voneinander abgesetzte Gruppen (2.65–2.2 (2H) sowie 2.2–1.5 ppm) getrennt. Durch die synplanare Lage des Indolaromaten wird zusätzlich zu dem Signal von 3a-H das von 6e-H nach tiefem Feld verschoben. Das Dublett der Methylgruppe (äquatorial, s. u.) erscheint bei 0.98 ppm (J = 6 Hz).

Die geschilderte Rotationshemmung ist nur möglich bei äquatorialem Indolylrest. Durch Borhydrid-Reduktion des Ketons **21** zu den beiden *cis/trans*-isomeren Alkoholen **28a**, **29a** kann man die *äquatoriale* Lage auch der Methylgruppe nachweisen. Das neugebildete 4-H wird hierbei symmetrisch von zwei gleichen 3a,5a-Protonen umgeben und ergibt im Falle des *trans*-Isomeren **29a** ein fast ideales Triplett (2.96 ppm, $CDCl_3$/HMDSO, J = 9 Hz, 100 MHz, *cis*-Isomeres **28a**: 4e-H 3.77 ppm, W_H = 8 Hz).

Bei **28a**, **29a** geht weitgehend – im Gegensatz zu den weiter unten besprochenen [illegible]-Aminen – die Fähigkeit zur Brückenbindung verloren: keine Verdopplung der NH- und β-H-Signale, scharfe Signale der Aromatenprotonen, insbesondere wird das 6e-H-Signal nicht verstärkt nach tiefem Feld verschoben, es erscheint bei **28b** mit J_{gem} = 12 Hz bei δ = 1.96 ppm ($CDCl_3$/HMDSO, 100 MHz).

Die an **21** ausführlich geschilderten Verhältnisse gelten ähnlich für andere *cis*-Indolketone (**24**–**26**), vgl. hierzu die Angaben im exp. Teil.

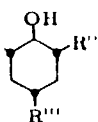
Während die *cis*-Diketone jeweils nur ein thermodynamisch begünstigtes *all-cis* Indolketon ergeben, sind von den *trans*-Diketonen zwei *trans*-Indolketone zu erwarten, entsprechend den geringen Energiedifferenzen zwischen den Isomeren (Differenz der Konformationsenergien von 1-Ester- und 3-Äthylgruppe). So erhält man z. B. aus **17** nach der Reduktion, mittels DC nachweisbar, zwei Ketone, von denen sich das eine, **34a**, in ca. 50% Ausbeute isolieren ließ. Verbindung **35a**, die ja wegen ihrer direkten sterischen Beziehung zur Epiiboga-Reihe interessant ist, war als Keton nicht faßbar, wohl jedoch als Oxim (s. u.). Ganz offensichtlich liegt in Lösung ein Gleichgewicht zwischen den beiden Ketonen vor (s. u.). Die *trans*-Methoxyindole **34b**, **35b** waren nicht isolierbar.

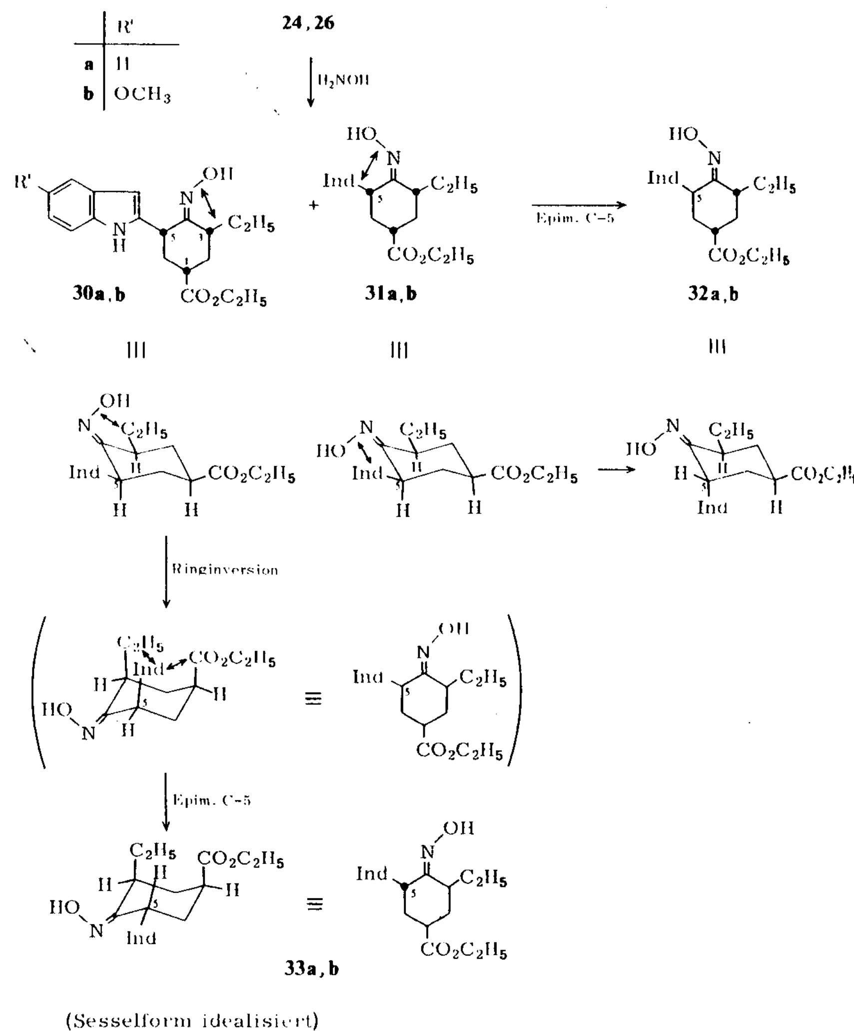
Bei der Umwandlung der Ketofunktion der Indolketone in die entsprechenden Amine hat sich bei uns der Weg über die Oxime sehr bewährt. Zunächst stabilisiert das Oxim durch Desaktivierung der Carbonylgruppe die Indolkörper, die daraufhin überhaupt oft erst faßbar werden. Zum anderen läßt sich die Oximgruppe, ohne die Indoldoppelbindung anzugreifen, katalytisch unter Druck in die *cis/trans*-Amine überführen. Eine direkte Hydrierung der Indolketone in Gegenwart von Ammoniak ist dagegen mitunter nicht möglich[3]. Bei unseren bisherigen Versuchen gab sich jedoch eine Eigenschaft der Oximgruppe nicht zu erkennen, die jetzt ganz wesentlich den sterischen Verlauf der Synthese bestimmt und zu komplizierter Vielfältigkeit führt: ihre asymmetrische sterische Hinderung[7].

Entsprechend den oben dargelegten Verhältnissen an Morpholin-Enaminen wird ein axialer Ligand in 3,5-Position zur Oximgruppe (bezogen auf die Cyclohexanon-Sesselform) sterisch weniger durch die *syn*-Oximgruppe behindert als ein gleich großer äquatorialer Ligand. Eine 3,5-Disubstitution ist daher, im Gegensatz zur Enaminsituation, ohne größere Beschränkung in der *trans*-Stellung (*ein* Rest axial) möglich. Mit dieser Annahme werden die in der Folge beschriebenen Verhältnisse verständlich.

Setzt man das *cis/trans*-Isomerengemisch eines Diketons, z. B. **14/19**, unmittelbar aus dem Enamin **9** mit (5-Methoxy-2-nitrophenyl)acetylchlorid erhalten, zur Hydrierung ein und oximiert sofort in der üblichen Weise durch kurzes Kochen in Alkohol mit Hydroxylaminhydrochlorid/Natriumacetat, so kann man nicht weniger als 7 Oxime nachweisen.

[7] Asymmetrische Ketone ergeben meist das zu größerem Rest *anti*-ständige Oxim.





(Sesselform idealisiert)

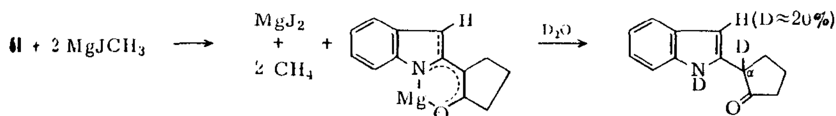
Zur Reindarstellung von 5 dieser Oxime mußten wir, da Chromatographie nicht zum Ziele führte, von bereits definierten Verbindungen, wie den *cis*-Ketonen **24** und **26** ausgehen und oximierten diese unter den vorgenannten Bedingungen. Hierbei konnten wir jeweils 4 Oxime erhalten, wobei in der Kälte zwei (**30a**, **b** und **31a**, **b**), in der Hitze jedoch drei Oxime (**30**–**32a**, **b**) neben jeweils wenig **33a**, **b** gebildet werden.

30a, **b** und **31a**, **b** ergeben bei der katalytischen Reduktion identische *cis/trans*-Amine (das *cis*-Amin führt weiter zu den Alkaloiden). **30** und **31** sind damit *syn/anti*-Oxime des *all-cis*-Ketons.

32 und **33** müssen Epimere von **30** und **31** sein, sie liefern dementsprechend andere Amine (kontrolliert durch DC). **33a**, **b** wurden nicht rein isoliert, sondern nur im Gemisch mit **32a**, **b** erhalten.

Auch unter erheblich drastischeren Bedingungen (Kochen unter Säurekatalyse) werden aus den *cis*-Indolketonen nicht die Oxime **36**–**38** gebildet. Diese entstammen, wie weiter unten gezeigt, der *trans*-Reihe. Andererseits gewinnt man unter gleichen Voraussetzungen aus den *trans*-Indolketonen nicht die Oxime der *cis*-Reihe, womit hervorgeht, daß eine nennenswerte Epimerisierung nur an C-5 erfolgen kann.

Daß C-5 ein labiles Zentrum darstellt, ergibt sich schon aus seiner Genese (C-5 der Dicarbonyle). Wir haben außerdem das Indolylcyclopentanon **61** (und analog das Indolylcyclohexanon **22**) mit überschüssigem Methylmagnesiumjodid sowohl in der Kälte als auch in der Wärme behandelt. Hierbei entwickeln sich stets 2 mol Methan; die beiden aktiven H entstammen, durch Zersetzung mit D_2O nachweisbar, aus dem Indol-NH wie aus der mit α gekennzeichneten Stellung[8)].



Hierbei gewinnt man die Ketone nahezu quantitativ unverändert zurück. Daraus folgt, daß in sehr schneller Reaktion die Bildung des Chelats erfolgen muß, so daß ein Angriff auf die Carbonylgruppe unterbleibt.

Weitere Fakten liefert die unterschiedliche Umwandlungstendenz der einzelnen Oxime. Die Oxime **30a**,**b** sind relativ stabil, während sich **31a**, **b** sehr leicht, in geringem Umfang bereits beim Chromatographieren, schnell und in erheblicher Menge in der Wärme in **32a**, **b** umlagern (zur präparativen Gewinnung geeignet). Diese Epimerisierung an C-5 ist dann notwendig, wenn die *syn*-Oximgruppe (*syn*/*anti* immer auf den Indolliganden bezogen) den Indolylrest infolge sterischer Wechselwirkung aus der Äquatoriallage nach axial drängt. Demgegenüber erscheint die Stabilität von **30a**, **b** – *anti*-Oxime – verständlich, da – ohne darauf einzugehen, welche der beiden 3,5-Substituenten sterisch stärker mit der Oximgruppe korrespondieren – C-3 unter diesen Bedingungen nicht epimerisiert, die Ausweichreaktion indirekt über eine Epimerisierung von C-5 in Verbindung mit einer Ringinversion erfolgen müßte. Wir konnten zeigen (DC), daß aus **30a**, **b** beim Erhitzen in HCl/ROH wenig **31a**, **b** und **32a**, **b**, aber relativ viel **33a**, **b**, den Epimeren von **30a**, **b**, gebildet wurde. Das bislang nicht trennbare Gemisch **32**/**33** ergibt bei der Aminreduktion die gleichen Amine (DC) wie reines **32a**, **b**, womit **33a**, **b** und **32a**, **b** *syn*/*anti*-isomere Oxime und wahrscheinlich durch diese Isomerie eingefrorene Konformere sind.

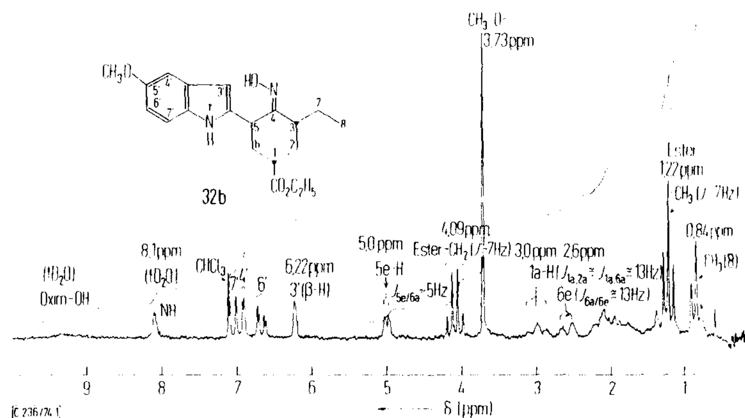
Mit diesen Überlegungen stimmen auch die NMR-Daten überein.

Das verwirrendste Bild ergeben hierbei **31a** und **b**, da manche Signale doppelt und dreifach auftreten. Man erkennt ungewohnte Signale im Zwischenbereich der Benzol- und Indolprotonen (δ = 6.9–6.4 ppm, $CDCl_3$/TMS, 90 MHz), das Esterquartett (4.16 ppm) wie das -triplett (1.25 ppm) erscheinen verdoppelt, ferner treten mindestens zwei weitere Tripletts auf (1.0 und 0.58 ppm) die der Estergruppe und/oder der Äthylseitenkette zuzuordnen sind. Das Signal des Indol-β-H (6.35 ppm) entspricht keinem vollen Proton. Besonders interessant ist ein Signal bei 4.7 ppm. Mit der Halblinienbreite von W_H = 20 Hz,

8) Aus der Dissertation *D. Dorn-Zachertz*, Univ. Frankfurt 1975.

aber der Gestalt eines verzerrten Tripletts, ist dies kein rein axiales H, wie es in dieser Verschiebung einzig 5-H zukommen kann. Vielmehr scheint die *syn*-Oximgruppe mit dem Indolrest derart in Wechselwirkung zu stehen, daß der Indolligand unter Verlassen der reinen Cyclohexanonsesselform in eine halbaxiale Position gedrängt wird. Damit gelangt 5-H in den entschirmenden Bereich der *syn*-Oximgruppe, was andererseits eine Rotationshemmung des NMR-aktiven Indolringes bewirken muß. Hieraus dürften sich z. T. die verschiedenen Ester- und Äthylseitenkettensignale erklären lassen.

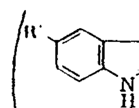
Den schwer zu deutenden Spektren von **31a, b** (von denen wir außer Konformeren auch Tautomere vermuten) stehen die Spektren der Umwandlungsprodukte **32a, b** gegenüber. Am auffälligsten ist wieder das Signal bei $\delta = 5.0$ ppm (Abb.) (**32a** 5.03 ppm). Hierbei handelt es sich um das gegenüber **31a b** nochmals nach tiefem Feld verschobene Signal von 5e-H. Linienbreite $W_H = 10$ Hz und Kopplungsmuster kennzeichnen es als äquatoriales H ($J_{5e,6a} \cong 5$ Hz, $J_{5e,6e} \cong 0$ Hz). Damit ist das Indol dem sterischen Druck der Oximgruppe ausgewichen, die Folge ist konformative Einheitlichkeit: keinerlei erkennbare Verdopplung der Estersignale, klare Signalgruppen im Bereich der Aromatenprotonen. Diese deutlich ersichtliche Epimerisierungsneigung von **31a, b** steht im krassen Gegensatz zu den zugrundeliegenden Ketonen (**32a, b** sind die Oxime der bei der Indolcyclisierung der α-Diketone nicht auftretenden Epimeren) und fordert damit besonders sorgfältige Beachtung im Zuge der weiteren Synthese.

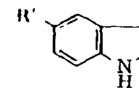


^{1}H-NMR-Spektren von Oxim **32b**, aufgenommen in $CDCl_3$, innerer Standard HMDSO, Gerät Varian HA 100. Die axiale Indollage verursacht Tieffeldverschiebungen der Signale von 1a- und 6e-H in der Größenordnung von 0.2 – 0.3 ppm

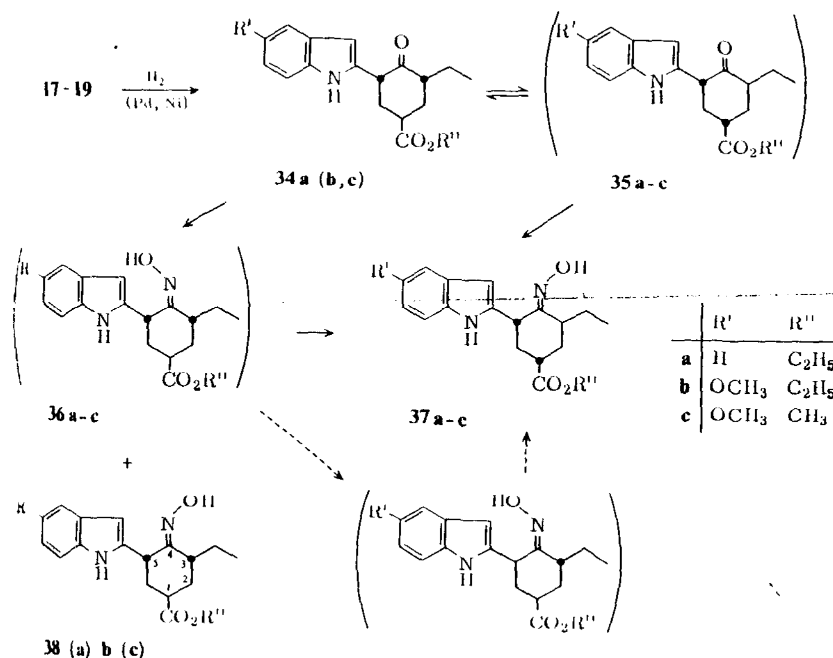
Zu sehr bedeutsamen Konsequenzen führt in diesem Sinne die Oximierung der beiden Indolketone, die bei der Reduktion des *trans*-Diketons entstehen.

Setzt man das isolierbare **34a** mit Hydroxylamin um, so erhält man unterschiedliche Produktverteilung je nach Art des präparativen Vorgehens. Eingabe des festen Ketons in eine Hydroxylaminhydrochlorid/Natriumacetatmischung in Methanol ergibt im wesentlichen die Oxime **36a** und **38a** (DC) neben wenig **37a**. Löst man zuvor **34a** in Methanol und fügt Hydroxylamin hinzu, dann erhält man unter sonst exakt gleichen Bedingungen wieder **36a** und **38a**, jedoch diesmal viel **37a**. Dies ist dasjenige Oxim, welches, zum er-





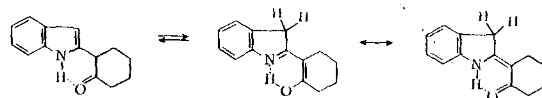
Amin hydriert, direkt weiter zu den Epi-Alkaloiden führt, ihm kommt damit die Struktur des Oxims von Keton **35a** zu, welches nicht isoliert werden kann. Dieser Befund ist so zu verstehen, daß in Lösung offenbar ein leicht einstellbares Gleichgewicht zwischen **34** und **35** existiert, welches z. B. über die entsprechende, zum Indol konjugierte Enolform formuliert werden kann[9]. (Auf die Strukturen, die bei 2-(2-Indolyl)ketonen auftreten können, werden wir noch gesondert eingehen.) Daß dieses Gleichgewicht hier und nicht bei den anderen Ketonen gut beobachtet werden kann, hängt mit dem sehr geringen Energieunterschied (Differenz der Konformationsenergien von 1-Ester- und 3-Äthylseitenkette) der Isomeren zusammen, der bei niedrigen Aktivierungsenergien zu etwa gleichwertiger Verteilung führt. Dies bedeutet jedoch auch, daß ohne Eingriff in dieses Gleichgewicht ein sehr erheblicher Teil an Substanz für den weiteren Syntheseweg verloren ginge. Die Oximierung hat somit an dieser Stelle die Bedeutung einer Stereokontrolle, man erhält aus reinem *trans*-Keton gut 70% an z. B. **37a**.

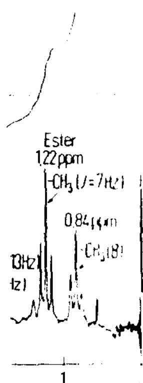


	R'	R''
a	H	C_2H_5
b	OCH_3	C_2H_5
c	OCH_3	CH_3

Hierbei ist nicht nur das Ketongleichgewicht maßgebend, sondern wir konnten mittels DC nachweisen, daß auch **36a – c** sehr leicht in **37a – c** übergehen, so daß **36a – c** nicht in Substanz isolierbar waren. Wir postulieren daher für **36** die Struktur von *syn*-Oximen der Ketone **34** und formulieren den Übergang **36** → **37** analog wie **31** → **32**. Für **38b** kann

[9] Nach eigenen Versuchen diskutieren wir jetzt ferner auch zur Erklärung der Epimerisierung eine vinyloge Säureamidstruktur. Vgl. auch Fußnote[4] und dort bes. S. 1465.



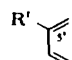


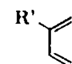
man aufgrund des ^{1}H-NMR-Spektrums die Struktur eines *anti*-Oxims sehr plausibel machen: es erscheint kein Proton, welches aus dem Cyclohexanonring stammt, oberhalb $\delta = 4$ ppm, dagegen tritt ein grob als Dublett realisiertes Signal, einem Proton entsprechend, bei 3.85 ppm ($CDCl_3$/HMDSO) – gleiche Lage, gleiche Signalgestalt wie bei **30** – auf. Damit käme in zwei Fällen – **31** und **37** – der Oximkonfiguration entscheidende Bedeutung bezüglich der Konfigurationsstabilität zu. Die Verhältnisse werden anhand des Formel- und Syntheseschemas verdeutlicht.

Tab. 1. ^{1}H-NMR-Signale von 5-H in Beziehung zur Oximkonfiguration

	5-H (ppm)	Signalart	Lösungsmittel – Standard	Konfiguration
20	2-H: 3.6	dd, J_{AX+BX} = 18 Hz	$CDCl_3/CCl_4$ (1 : 1) – TMS	
21	3.55	dd	$CDCl_3$ – HMDSO	
Oxim v. **23**	3.69	dd, J_{AX+BX} = 18 – 19 Hz	$CDCl_3$/DMSO (1 : 1) – TMS	*all-cis, anti*
30 b	3.9 – 4.0	d	$CDCl_3$ – HMDSO	*all-cis, anti*
31 b	4.7	m oder t W_H = 20 Hz	$CDCl_3$ – TMS	*all-cis, syn*
32 a, b	5 – 5.03	d	$CDCl_3$ – HMDSO	Indolyl axial *syn*
37 b	3.55	dd, J_{AX+BX} = 18 Hz	$CDCl_3$ – HMDSO	C_2H_5 axial *anti*
38 b	3.88	dd	$CDCl_3$ – TMS	*1r,3t,5t,anti*

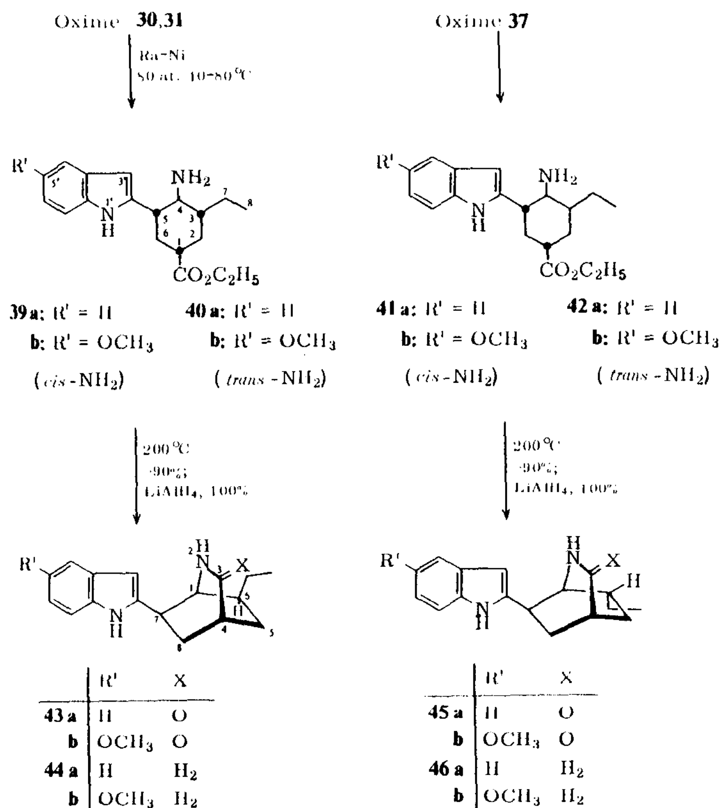
Auch die *trans*-Oxime lassen sich alle – wie mit DC nachgewiesen – ineinander überführen, wenn energische Bedingungen angewendet werden. So gelingt es, auch **38** in **37** umzulagern. Theoretisch sollte es möglich sein, alle *trans*-Ketonsubstanz in die wichtigen Oxime **37** umzuwandeln, die sich in der Praxis wie auch am Modell als überhaupt stabilste aller Oxime erwiesen haben. Denn die Oximgruppe kann sich bequem „unter" die axiale Äthylseitenkette legen und diese damit in ihrer an sich ungünstigen Konstellation abstützen. Als einzig vernünftige Struktur lassen sich daher die Oxime **37** nur als *anti*-Oxime formulieren. Interessanterweise zeigen **37a – c** im NMR bezüglich 5a-H größte Ähnlichkeit mit dem Oxim des *cis*-Ketons **23** aus der Desäthylibogaminreihe[4]. Dort ist, nach allem Gesagten, die *anti*-Oximkonfiguration zwingend, wie es auch die Signallage von 5-H im NMR bestätigt (vgl. Tab. 1). Daraus, daß chemische Verschiebung sowie das Kopplungsmuster nahezu identisch sind mit denen des *cis*-Desäthylibogamin-Indolketonoxims, läßt sich der Schluß ziehen, daß die axiale Äthylseitenkette in **37** durch die *anti*-Oximgruppe hinsichtlich der mittels NMR nachweisbaren Ringverdrillung energetisch kompensiert wird. Wie aus Tab. 1 hervorgeht, zeigen die ungestörten Oxime **37** das 5-H-Signal als X-Teil eines ABX-Systems klassisch als doppeltes Dublett, wie es auch ähnlich bei Indolketonen (**21**) selbst erscheint. *anti*-Oxime der *cis*-Ketone mit Beeinflussung der Äthylseitenkette durch die Oximgruppe ergeben bei ähnlicher Feldstärke eine deutliche Verzerrung in dem Sinne, daß nunmehr lediglich ein Dublett mit Verbreiterung der Signale sichtbar ist. *syn*-Oxime dagegen zeigen ein stark feldverschobenes 5-H-Signal mit entsprechender Entstellung (verzerrtes Triplett o. ä.).





Die Endphase der Synthese

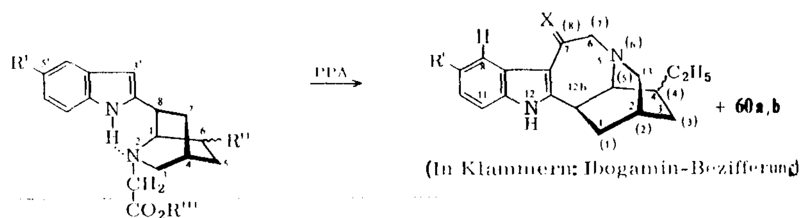
Mit der Darstellung der Oxime **37** (Epiiboga-Reihe) sowie **30** und **31** (Iboga-Reihe) ist das stereochemische Hauptproblem gelöst. Die katalytische Druckhydrierung der Oxime zu den *cis/trans*-Aminen ist unter den gewählten Bedingungen unproblematisch. Die Diastereomerentrennung wird dadurch vereinfacht, daß die *cis*-Amine in Methanol schwerer löslich sind als die mitunter nicht kristallinen *trans*-Amine. Diese Trennung ist jedoch nicht unbedingt notwendig, da beim Erhitzen des Isomerengemisches unter Schutzgasatmosphäre auf über 200°C die *cis*-Amine nahezu quantitativ einen Ringschluß zu den Isochinuclidonen im Sinne des Synthesefortschrittes erleiden. Aus dem Cyclisierungsansatz lassen sich dann mitunter die *trans*-Amine, frei von *cis*-Amin, rein erhalten.



Die für die Alkaloidsynthesen wertlosen *trans*-Amine können jedoch für die Darstellung von γ-Carbolinen eingesetzt werden. Wir setzten Amin **40a** mit Formaldehyd um und erhielten **62**, desgleichen verliefen Probeansätze anderer *trans*- und *cis*-Amine mit verschiedenen Aldehyden zu chromatographisch einheitlichen Produkten. In **62** sind Indol- und Cyclohexanring nahezu synplanar angeordnet. Dies hat, wie schon bei den Indolketonen beobachtet, die Verschiebung des 1e-Signals zu tiefem Feld zur Folge: im Bereich von δ = 2.1–2.7 ppm signalisieren 5 Protonen [1e, 2a, 4a, 5(↑D_2O), 11b].

Wie bei den mittels Boranatreduktion aus den Indolketonen hervorgehenden Alkoholen läßt sich die Konfiguration der Amine an C-4 unabhängig von der chemischen Reaktivität erkennen. So zeigt das wichtige Amin **39a** oberhalb $\delta = 2$ ppm drei diskrete Protonensignale: 4e-H bei 3.11 ppm als schmales symmetrisches Signal ($W_H = 8$ Hz), 5a-H 2.8 ppm als breites, durch Axialkopplung mit 6a-H nicht sichtbar unterteiltes Plateau ($W_H = 32$ Hz), 1a-H als symmetrisch ansteigender Hügel erkennbar bei 2.4 ppm ($W_H = 34$ Hz). Ein 6e-H ist in diesem *cis*-Amin nicht oberhalb 2 ppm zu erkennen. Da **39a** gegenüber **40a**, dem *trans*-Amin, eine im NMR deutlich verstärkte H-Brücke (**39a**: Indol-NH 9.4, **40a**: 9.0 ppm, $CDCl_3$/HMDSO, 100 MHz) erkennen läßt, steht im *cis*-Amin der Indolring jetzt vorwiegend etwa senkrecht zu der Cyclohexanebene. Bei den *cis/trans*-isomeren Alkoholen wurde kein Unterschied in der Verschiebung des Indol-NH-Signals beobachtet.

Alle vier *cis*-Amine **39** und **41** lassen sich in der oben beschriebenen Weise thermisch zu den Isochinuclidonen **43** und **45** umsetzen, womit die Fixierung der sterischen Zentren abgeschlossen ist. Der Lactamringschluß läßt sich in jedem Fall durch die gegenüber der Estergruppe verschobene IR-Schwingung sowie durch die chem. Verschiebung von 1e-H (**43b**: $\delta = 3.5$ ppm), durch die *N*-Acylierung bedingt, erkennen.

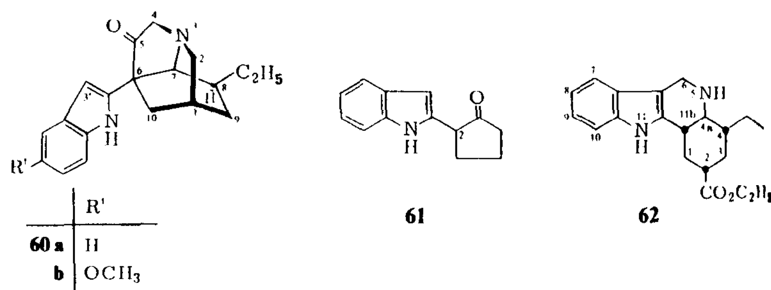


	R'	R''[a)]	R'''
47	H	H	C_2H_5
48	H	C_2H_5 (*endo*)	C_2H_5
49	H	C_2H_5 (*exo*)	C_2H_5
50	OCH_3	C_2H_5 (*endo*)	C_2H_5
51	H	C_2H_5 (*endo*)	H
52	H	C_2H_5 (*exo*)	H
53	OCH_3	C_2H_5 (*endo*)	H

	R'	C_2H_5[b)]	X
54	H	*endo*	O
55	H	*exo*	O
56	OCH_3	*endo*	O
57	H	*endo*	H_2
58	H	*exo*	H_2
59	OCH_3	*endo*	H_2

a) *endo*: C_2H_5 der -C-N- Brücke zugewandt.

b) *endo*: C_2H_5 der Methano-Brücke (C-13) zugewandt.

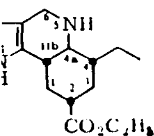


	R'
60a	H
b	OCH_3

ıenden Alkoholen
ischen Reaktivität
iskrete Protonen-
Hz), 5a-H 2.8 ppm
eau (W_H = 32 Hz),
: 34 Hz). Ein 6e-H
genüber **40a**, dem
9.4, **40a**: 9.0 ppm.
lring jetzt vorwie-
meren Alkoholen
eobachtet.
Veise thermisch zu
sterischen Zentren
rch die gegenüber
Verschiebung von

C_2H_5 + **60a, b**

n-Bezifferung)



62

Sehr glatt und ohne erkennbare Nebenreaktion erfolgt weiter die Lithiumaluminiumhydridreduktion der Lactame zu den Isochinuclidinen. Diese wurden jedoch nur teilweise kristallin erhalten (Verbindungen **46a**, **b**, beide aus der Epi-Reihe) und sonst, nachdem ihre Einheitlichkeit mittels DC überprüft war, sofort zu den Aminosäuren **48**–**50** mittels Bromessigester-Alkylierung weiterverarbeitet. Aus Rationalisierungsgründen wurde **46b** nicht weiterverarbeitet. Die Ester sind kristallin. Wie am Beispiel **48** näher erläutert, lassen sich einige interessante NMR-spektroskopische Details erkennen. Das Indol-NH erscheint bei sehr tiefem Feld (δ = 11.2 ppm, $CDCl_3$/TMS, 90 MHz), hierdurch wird eine kräftige H-Brücke zum Chinuclidin-N angezeigt, wodurch dieser nicht durchschwingt. Dies mag ein Grund dafür sein, daß bei der Alkylierung der Isochinuclidine mit Bromessigester auch bei Anwendung eines Überschusses an Alkylierungsmittel keine quartäre Ammoniumverbindung beobachtet wurde. Die hierdurch bedingte starke Asymmetrie der Isochinuclidinbrücke verursacht im Zusammenhang mit der Fixierung des Indolaromaten eine Aufspaltung der 3-Methylenprotonen, denen wir ein AX-System bei δ = 3.42 und 2.65 ppm (J = 8 Hz) zuordnen. Die Kopplung mit 4-H entfällt weitestgehend aus geometrischen Gründen. Desgleichen entfällt die Kopplung von 1-H mit 6- und 8-H. 1-H erscheint daher als schmales Signal bei δ = 2.77 ppm und 8-H als verzerrtes Triplett (doppeltes Dublett angedeutet durch Kopplung mit 7-Methylen) bei 3.0 ppm.

Das sicherste Indiz für die *cis*-Orientierung von Indolylrest und Isochinuclidinbrücke ist die H-Brücke. Nach Verseifen des Aminoesters zur Säure läßt sich daher bei diesen Verbindungen ein Ringschluß in die Indol-β-Stellung mittels Polyphosphorsäure (PPA) durchführen. Am Desäthylchanoibogamin ließ sich dieser Ringschluß mit 47% Ausbeute realisieren. Die Ausbeute an 8-Oxodesäthylibogamin betrug jedoch nur ca. 10% und steigt am vollständigen Gerüst **54**–**56** wieder auf ca. 31% an. Eine Ursache hierfür glauben wir gefunden zu haben. Es gelang, aus dem Cyclisierungsansatz neben dem 7-Oxoalkaloid einen zweiten, nach Analyse und Massenspektrum isomeren Körper zu isolieren, der in nahezu gleicher Ausbeute entsteht. Im NMR erkennt man freie Indol-1- und -3-Position, im IR das Vorhandensein eines 5-Ringketons (IR, KBr: 1740 cm^{-1}). Hiernach scheint eine Acylierung der Fischer-Base unter Epimerisierung von C-6 (Verbindung **60a**, **b**) erfolgt zu sein. Die im sauren Medium mögliche Epimerisierung vermindert die Ausbeuten an 7-Oxoalkaloid, jedoch nicht am Desäthylchanogerüst, da dort Ringschluß sowohl aus der *cis*- wie *trans*-Lage möglich ist.

Die letzte Stufe, Reduktion der 7-Oxoalkaloide mit Lithiumalanat, führt in praktisch quantitativer Ausbeute zum Ziel. Infolge ausgeprägter Oxidationsneigung der Endprodukte konnten bei kleinen eingesetzten Mengen nicht ganz die Schmelzpunkte der Literatur erreicht werden, doch belegen aufgenommene Massenspektren der Endprodukte **57**–**59** und vorletzten Stufen die Identität.

Das vorliegende Konzept einer Ibogaminsynthese unterscheidet sich grundlegend von allen bisher bekannten Aufbaumethoden der Indolalkaloide. Der neue Weg steht hinsichtlich der benötigten Anzahl von Stufen keinesfalls hinter den Routine-Verfahren zurück. Die Stereochemie der Epi-Alkaloide läßt sich ohne zusätzliche Operation oder Trennung realisieren. Mittels unserer Indolsynthese lassen sich komplizierte Naturstoffe schnell darstellen.

Der *Deutschen Forschungsgemeinschaft* sei für eine Sachbeihilfe bestens gedankt. Ferner danken wir der Fa. *Merck* für Hilfe bei der Darstellung der (5-Methoxy-2-nitrophenyl)essigsäure. Die NMR-Spektren wurden teilweise im hiesigen Institut für Organische Chemie angefertigt, teilweise erfreuten wir uns der großzügig gewährten Beihilfe der *Spektroskopischen Abteilung im Institut für Organische Chemie der Universität Würzburg*, wofür wir ebenfalls danken.

Experimenteller Teil

Die R_F-Werte beziehen sich auf DC-Kieselgel-Fertigplatten „Merck". Die Schmelzpunkte sind nicht korrigiert. Alle ^{1}H-NMR-Spektren wurden, wo nicht anders vermerkt, in $CDCl_3$ vermessen. Bei Zusatz von DMSO erfolgt Angabe des $CHCl_3$-Peaks als Maß des Mischungsverhältnisses. W_H = Signalbreite in ½ Höhe vom Fuß. HMDSO = Hexamethyldisiloxan, dd = X-Teil des ABX-Spektrums, N = Nonett (1 : 2 : 1, 2 : 4 : 2, 1 : 2 : 1).

1) *1,3,3,5-Pentantetracarbonsäure-tetramethylester:* 0.1 g Natrium werden in 150 ml absol. Methanol gelöst. Man fügt 13.2 g (0.1 mol) Malonsäure-dimethylester und danach 17.2 g (0.2 mol) Acrylsäure-methylester in solchem Tempo zu, daß die Lösung eben siedet. Ist aller Acrylester zugegeben, beläßt man 1 h bei 60°C. Der Pentanester kristallisiert über Nacht bei 0°C in Form glasklarer Kristalle. Die Mutterlauge wird, mit Eisessig neutralisiert, eingeengt, mit Wasser versetzt und ausgeäthert. Der Äther-Rückstand wird aus Methanol/Wasser umkristallisiert. Ausb. insgesamt über 90%, Schmp. 45°C. – ^{1}H-NMR (60 MHz, TMS): 1-/2-H, 4-/5-H ≅ A_2B_2 (8H) δ = 2.22 ppm.

2) *4-Oxo-1,1,3-cyclohexantricarbonsäure-trimethylester* (**1**): Zu einer Lösung von 23 g (1 mol) Natrium in 250 ml absol. Methanol werden noch heiß 132 g (1 mol) Malonsäure-dimethylester gegeben. Zur warmen Mischung werden darauf 172 g (2 mol) Acrylsäure-methylester in dem Tempo zugetropft, daß der Ansatz ständig siedet. (Sollte Natriummalonester ausgefallen sein, ist Vorsicht beim Einlaufenlassen des Acrylesters geboten, ein evtl. sich auf der Oberfläche ansammelnder Überschuß kann heftig reagieren!) Nach Beendigung der Zugabe erwärmt man im Ölbad (110°C) 1 h unter Rückfluß, worauf das Methanol vollständig, gegen Ende i. Vak., abgetrieben wird. Zuvor beginnt die Kristallisation des Na-Enolats, das zum Schluß als gelblicher, fester Kristallkuchen erhalten wird. Dieser wird nach Abkühlen mit Äther aufgeschlämmt, wobei gelbe Verunreinigungen in Lösung gehen. Das fast farblose Salz wird in kaltem Wasser gelöst und mit Säure als farbloser $FeCl_3$-positiver Tricarbonester vom Schmp. 54°C ausgefällt. Die Mutterlauge wird mit Äther ausgezogen und durch Tiefkühlung (–60°C) weiteres kristallines Material erhalten. Ausb. mindestens 220–230 g (80–83%). – ^{1}H-NMR (CCl_4/TMS, 60 MHz): 1-CO_2CH_3 δ = 3.68 ppm (6H); 3-CO_2CH_3 3.72 (3H); 2-H 2.68 (2H, W_H = 5 Hz); 5-, 6-H (A_2B_2) 1.85–2.5 (4H).

$C_{12}H_{16}O_7$ (272.2) Ber. C 52.94 H 5.92 Gef. C 52.87 H 5.86

3) *3-Äthyl-4-oxo-1,1,3-cyclohexantricarbonsäure-trimethylester* (**3**): 220 g **1** werden mit 450 g feingepulvertem, frisch geglühtem Kaliumcarbonat, 500 ml absol. Aceton und 150 g Äthyljodid unter Feuchtigkeitsausschluß 12 h unter Rückfluß (Ölbad 80°C) gekocht. Das Ende der Reaktion erkennt man am Ausbleiben der Enolreaktion. Nach dem Abkühlen wird das Aceton abgesaugt, das Kaliumcarbonat in Eiswasser gelöst, die Lösung ausgeäthert und die Ätherphase mit dem Aceton vereinigt. (Das Aceton wird vorher zweckmäßig weitgehend entfernt.) Durch kurzes Ausschütteln der Ätherphase mit kalter 2 N NaOH geht eine gelbe Verunreinigung in die wäßr. Phase. Die Ätherlösung wird neutral gewaschen und getrocknet. Man erhält als Rückstand ein farbloses Öl, welches beim Anreiben kristallisiert. Es wird aus Isopropylalkohol bei –20°C ausgefroren, Schmp. 77°C, Ausb. 180 g (75%). – ^{1}H-NMR (60 MHz, TMS): Ester δ = 3.7, 3.68, 3.62 ppm (9H); Äthyl-CH_3 0.8 (t, J = 7 Hz).

$C_{14}H_{20}O_7$ (300.3) Ber. C 55.99 H 6.71 Gef. C 55.38 H 6.50

3-Äthyl-4-oxo-1-cyclohexancarbonsäure (5): 300 g (1 mol) 3 werden mit 200 ml Methanol versetzt. Hierzu gibt man portionsweise, nach Maßgabe des Verbrauchs, insgesamt 200 g NaOH, in 1 Liter Wasser gelöst, wobei darauf geachtet werden soll, daß die Temperatur nicht über 30°C ansteigt. Ist alles zugegeben, läßt man 1 h bei Raumtemp. stehen und erwärmt darauf die leicht gelbe Lösung noch 10 h auf 70°C. Nach dem Abkühlen schüttelt man einmal mit Äther aus, um evtl. vorhandene, nicht saure Bestandteile zu entfernen, säuert darauf vorsichtig (CO_2!) mit konz. Salzsäure stark an und extrahiert wiederum mehrfach mit Äther. Nach Trocknen (Na_2SO_4) und Entfernen des Lösungsmittels hinterbleibt ein gelbliches, zähes Öl, welches zur Decarboxylierung im offenen Kolben auf 160°C erhitzt wird (Ölbad). Die Verbindung wird dann i. Vak. zwischen 145 und 155°C/0.3 Torr destilliert. Ausb. 145 g (85%).

Die *cis*-Verbindung erhält man durch Vermischen mit der dreifachen Menge Toluol, Versetzen mit Petroläther und Aufbewahren bei −20°C; Nadeln, Schmp. 65°C[5]. – ^{1}H-NMR (HMDSO, 100 MHz): 1a-H $\delta = 2.76$ ppm (N, $J_{1a,2a} = J_{2a,6a} = 12$ Hz, $J_{1a,2e} = J_{1a,6e} = 2-3$ Hz).

cis-3-Äthyl-4-anti-hydroxyimino-1-cyclohexancarbonsäure (5a): Gleiche Mengen *cis*-5 und Hydroxylamin-hydrochlorid werden in Wasser vermischt, langsam mit Na_2CO_3 gelöst und kurze Zeit auf 50°C erwärmt. Man fällt das Oxim in der Kälte mit Salzsäure als Öl, welches beim Anreiben kristallisiert. Nach Umlösen aus Methanol/Wasser Schmp. 136°C. – ^{1}H-NMR (HMDSO, 100 MHz): 5e-H $\delta = 3.35$ ppm ($W = 42$ Hz); 1a-H 2.53 (N, $W = 32$ Hz).

$C_9H_{15}NO_3$ (185.2) Ber. C 58.36 H 8.16 N 7.56 Gef. C 58.11 H 7.05 N 7.30

3-Äthyl-4-oxo-1-cyclohexancarbonsäure-äthylester (7): 170 g 5 (Isomerengemisch) (1 mol) werden mit 1 Liter absol. Äthanol und 5 ml konz. Schwefelsäure über Nacht unter Rückfluß erhitzt. Nach dem Abkühlen wird der Hauptteil des Alkohols i. Vak. entfernt, der Rückstand mit Wasser versetzt, mit Äther ausgeschüttelt, und die ätherische Phase mit Sodalösung neutral gewaschen. Der Rückstand wird i. Vak. destilliert. Der Ester geht ohne Vorlauf bei 94°C/1 Torr über. Ausb. 170 g (85%).

3-Äthyl-4-oxo-1-cyclohexancarbonsäure-methylester (6): Wie vorstehend aus 170 g 5 (1 mol) mit Methanol. Ausb. 155 g (85%), Sdp. 75°C/0.4 Torr.

3-Äthyl-4-morpholino-3-cyclohexen-1-carbonsäure-methylester (8): 184 g (1 mol) 6 werden mit 200 ml Morpholin und 200 ml Toluol unter Benutzung eines Wasserabscheiders 4 Tage unter Rückfluß gekocht. (Auf die Verwendung eines sauren Katalysators wird verzichtet.) Man entfernt Toluol sowie überschüss. Morpholin i. Vak. (Rotationsverdampfer, Bad 50°C) und destilliert den orangelben Rückstand im Hochvakuum. Nach geringem Vorlauf von Morpholin und Toluol geht 8 als leicht gelbliches Öl bei 124°C/0.2 Torr über. Ausb. 200 g (79%). Das Enamin ist auffallend hydrolysestabil, eine normale Titration nicht durchführbar. Die Gehaltsbestimmung erfolgte durch vollständige Verseifung mit 5 N HCl bei 100°C und Auswiegen des gebildeten Morpholin-hydrochlorids (98%).

3-Äthyl-4-morpholino-3-cyclohexen-1-carbonsäure-äthylester (9): Wie vorstehend mit 198 g 7. Ausb. 215 g (81%), Sdp. 136°C/0.25 Torr.

3-Methyl-2-morpholino-1-cyclohexen (10): Analog, wie bei 8) beschrieben. Aus 112 g (1 mol) 2-Methylcyclohexanon und 200 g Morpholin erhielt man 145 g (80%) Enamin. Sdp. 75°C/0.2 Torr.

Allgemeine Vorschrift zur Darstellung der Diketone 11 – 19: Zur Suspension von 0.11 mol (2-Nitrophenyl)essigsäure [bzw. (5-Methoxy-2-nitrophenyl)essigsäure] in 100 (bzw. 150) ml absol. Methylenchlorid (über P_4O_{10} destilliert) gibt man 8.5 ml (0.11 mol) Thionylchlorid sowie 20 Tropfen absol. Dimethylformamid und erwärmt unter Feuchtigkeitsausschluß so lange zum schwachen Sieden, bis die Mischung klar geworden und die Gasentwicklung fast vollständig beendet ist (2–3 h). Gelöste Gase werden darauf weitgehend entfernt, indem trockene Luft durch die Reaktions-

lösung geleitet wird, bis das Flüssigkeitsvolumen auf ca. 50 ml eingeengt worden ist. Man ergänzt mit trockenem Methylenchlorid auf 100 ml, filtriert durch Glaswolle und tropft zu einer mit Eiswasser gekühlten Mischung aus 0.1 mol Enamin **8** – **10**, 150 absol. Methylenchlorid und 3 ml Triäthylamin. Nach jeweils 25 ml Zugabe der Säurechloridlösung werden weitere 5 ml Triäthylamin zugegeben (insgesamt 23 ml). Die Zugabe erfolgt innerhalb 4 – 5 h, die Temp. soll +10 °C nicht überschreiten. Man läßt sodann mindestens 12 h stehen, zieht danach das Lösungsmittel i. Vak. möglichst vollständig ab, vermischt unter Kühlung mit 40 ml 5 N HCl und rührt 6 h bei Raumtemperatur. Nach Zugabe von 100 ml kaltem Wasser extrahiert man mit Methylenchlorid, trocknet, engt ein und trennt über eine ausreichend dimensionierte Kieselgel-Säule (40 × 500 mm) dunkle Verunreinigungen vom gelben, die Säule alsbald passierenden Diketon ($FeCl_3$!) ab (Methylenchlorid als Laufmittel, evtl. geringe Zugabe von Essigester).

Die Diketonfraktion wird eingeengt, das resultierende braungelbe Öl mit der drei- bis vierfachen Menge Methanol oder Äthanol vermischt und die Mischung mit ca. 100 ml einer gesätt. wäßr. Kupfer(II)-acetatlösung solange versetzt, bis die über der – durch Anreiben kristallinen – Abscheidung stehende Lösung deutlich grün gefärbt ist. (Hierbei geht im Falle von **14** etwas *cis*-Anteil, der schwer enolisiert, verloren.) Man läßt einige h bei Raumtemp. stehen, saugt den Kupferkomplex ab und wäscht mit Alkohol/Äther nach. Der Cu^{II}-Komplex ist gut lagerfähig. Aus ihm wird das Diketon mit 4 N H_2SO_4 freigesetzt. Hierzu wird der in Äther bzw. Methylenchlorid suspendierte Komplex mit der Säure intensiv gerührt oder geschüttelt, bis die organische Phase keinen Grünstich mehr aufweist. Diese wird dann mit Wasser neutral gewaschen und nach Trocknen mit Natriumsulfat eingeengt. Zur Kristallisation wird die Lösung des Rückstands in Methanol oder Äthanol vorsichtig abgekühlt. Nach einiger Zeit, insbesondere nach Animpfen mit *trans*-Diketon, kristallisiert die Gesamtmenge. Die angegebenen Schmelzpunkte beziehen sich, wo nicht anders angegeben, auf das Isomerengemisch.

11) *2-[(5-Methoxy-2-nitrophenyl)acetyl]-6-methyl-1-cyclohexanon* (**20**): Man erhält [illegible] farblose bis leicht gelbliche Kristalle (61%) vom Schmp. 120 °C (Methanol). $FeCl_3$: positiv. Die Verbindung liegt weitgehend nicht enolisiert vor. – ^{1}H-NMR ($CCl_4/CDCl_3$ 1:1, HMDSO, 100 MHz): 2a-H $\delta = 3.6$ ppm (dd, $J_{AX+BX} = 19.5$ Hz); 6a-H 2.4 (m); Benzyl-CH_2 4.02 (AB, $J_{AB} = 17$ Hz, $\Delta\nu = 32$ Hz); 6-CH_3: 0.95 (d).

$C_{16}H_{19}NO_5$ (305.3) Ber. C 62.94 H 6.27 N 4.59 Gef. C 62.75 H 6.47 N 4.47

12) *3-Äthyl-5-[(2-nitrophenyl)acetyl]-4-oxo-1-cyclohexancarbonsäure-äthylester* (**12**, **17**): Ausb. 18.2 g (50%) Gemisch (**17** : **12** = 3.5 : 1 nach NMR), Schmp. 39 – 41 °C.

$C_{19}H_{23}NO_6$ (361.4) Ber. C 63.14 H 6.42 N 3.88 Gef. C 63.35 H 6.29 N 3.73

13) *3-Äthyl-5-[(5-methoxy-2-nitrophenyl)acetyl]-4-oxo-1-cyclohexancarbonsäure-methylester* (**13**, **18**): Ausb. 26.4 g (70%), leicht gelbliche Nadeln vom Schmp. 82 °C (**18** : **13** = 8 : 3). – ^{1}H-NMR (TMS, 60 MHz): Enol **13**: $\delta = 15.45$, **18**: 15.15 ppm.

$C_{19}H_{23}NO_7$ (377.4) Ber. C 60.47 H 6.14 N 3.71 Gef. C 60.11 H 5.99 N 4.01

14) *3-Äthyl-5-[(5-methoxy-2-nitrophenyl)acetyl]-4-oxo-1-cyclohexancarbonsäure-äthylester* (**14**, **19**): Ausb. 26 g (66%), Schmp. 82 – 83 °C.

15) *Epimerisierung des trans/cis-Isomerengemisches:* 25 g des jeweiligen Diketons werden in 500 ml 1% HCl-Gas enthaltendem absol. Methanol oder Äthanol 48 h unter Rückfluß gekocht. Hierbei kann gleichzeitig umgeestert werden. Danach wird die Hauptmenge des Alkohols i. Vak. entfernt und der Rückstand zur Entfernung der Säure mit Methylenchlorid und Wasser, die organische Phase darauf mit Hydrogencarbonat geschüttelt. Eine nennenswerte Zersetzung wurde nicht beobachtet. Nach dem Trocknen erfolgt zweckmäßig eine Reinigung über eine kurze Kieselgel-Säule, es resultiert ein Öl, welches im allgemeinen leicht kristallisiert, z. B. **12** : **17** = 2 : 1, Schmp. 45 – 48 °C, aus **17** : **12** = 3.5 : 1.

16) *cis/trans-3-Äthyl-5-[(2-nitrophenyl)acetyl]-4-oxo-1-cyclohexancarbonsäure-methylester* (**11**, **16**): Epimerisierungsgemisch, Schmp. 91°C (**11** : **16** = 2 : 1, nach NMR).

17) *cis- und trans-3-Äthyl-5-[(5-methoxy-2-nitrophenyl)acetyl]-4-oxo-1-cyclohexancarbonsäure-methylester* (**13**, **18**): Das nach der Epimerisierung gewonnene Isomerengemisch wird in Methanol aufgenommen, es fällt nach einiger Zeit bei Raumtemp. kristallin an. Die Hauptmenge der Kristalle wird durch schnelles Erwärmen wieder aufgelöst, man dekantiert vom Rückstand (= *cis*-Isomeres). Die noch heiße, abgetrennte Lösung wird rasch auf 35°C gekühlt und mit *trans*-Diketon, welches auf die gleiche Weise aus nicht epimerisiertem Gemisch erhalten wurde, angeimpft, die *trans*-Verbindung fällt so in kurzer Zeit aus, während das *cis*-Isomere in Lösung verbleibt. Die Mutterlauge hiervon bleibt längere Zeit zur Kristallisation des schwerer löslichen und schwerer kristallisierenden *cis*-Diketons stehen. Zur Reinigung der *cis*-Form werden die angereicherten Kristalle in siedendem Methanol gelöst und die Lösung langsam (pro Tag 5°C) auf 35°C abgekühlt. Diese Reinigungsoperation wiederholt man mehrfach.

13 (95% **13**, 5% **18**, NMR): Schmp. 104.5°C, gelbliche Prismen. – ^{1}H-NMR ($CDCl_3$): Enol-H δ = 15.48 ppm.

18: Schmp. 84.5°C, farblose Nadeln. – ^{1}H-NMR ($CDCl_3$): Enol-H δ = 15.18 ppm.

18) *cis-3-Äthyl-5-[(5-methoxy-2-nitrophenyl)acetyl]-4-oxo-1-cyclohexancarbonsäure-äthylester* (**14**): Bei der Epimerisierung des Gemisches **14/19** (bzw. der Methylester **13/18** in Äthanol) fällt ein Teil der *cis*-Verbindung als schwerlösliche Ketonform in der Kälte aus. Man saugt ab und löst aus Äthanol um. Der Rückstand wird erneut epimerisiert. Auf diese Weise gelingt es, das Isomerengemisch nahezu quantitativ in die *cis*-Form **14** überzuführen. Schmp. 126°C (**14**, Ketonform), farblose, schwerlösliche Nadeln (Äthanol). Die Substanz gibt in der Kälte keine Enolreaktion.

19) *all-cis-3-Äthyl-5-(2-indolyl)-4-oxo-1-cyclohexancarbonsäure-äthylester* (**24**): 3.7 g epimerisiertes Diketongemisch **12/17** werden mit 3 ml Raney-Nickel in 500 ml Äthanol bei Normaldruck bis zum Haltepunkt hydriert und danach weitere 4 h mit Wasserstoff geschüttelt (Spuren teilhydrierter Verbindungen bedingen rasche Zersetzung!). Man trennt rasch vom Katalysator ab und engt auf 100 ml ein. Bei 50°C fügt man vorsichtig *sauerstoff-freies* Wasser bis zur beginnenden Trübung hinzu, erwärmt bis zum Aufklaren und läßt sehr langsam abkühlen. Dabei fällt **24** kristallin aus. Aus Äthanol/Wasser Ausb. 1.49 g (70%, bezogen auf den *cis*-Diketonanteil), Schmp. [illegible]°C, farblose Nadeln. – ^{1}H-NMR (TMS, 90 MHz): NH δ = 8.9 ppm, 3'-H 6.45 (wenig) und [illegible] 5a-H 3.9 (dd, J_{AX+BX} = 20 Hz), 1a-H 2.7 (N), Ester 4.08 (q), 1.26 (t), 3-Äthyl-CH_3 0.89 (t).

$C_{19}H_{23}NO_3$ (313.4) Ber. C 72.82 H 7.40 N 4.47 Gef. C 72.72 H 7.60 N 4.59

20) *all-cis-3-Äthyl-5-(5-methoxy-2-indolyl)-4-oxo-1-cyclohexancarbonsäure-methylester* (**25**): Wie vorstehend aus 3.8 g (0.01 mol) epimerisiertem Diketongemisch **13/18**, Ausb. 1.4 g (70%, ber. auf *cis*-Anteil des Diketons), Schmp. 140°C. – ^{1}H-NMR (HMDSO, 100 MHz): NH δ = 9.75, 9.1 ppm [illegible] 3'-H 6.25, 6.08 (1 : 2), Ester 3.68 (s), Phenoläther 3.62, 3.58 (1 : 2) (s), Äthyl-CH_3 0.82 (t).

$C_{19}H_{23}NO_4$ (329.4) Ber. C 69.28 H 7.04 N 4.25 Gef. C 69.22 H 6.82 N 4.70

21) *all-cis-3-Äthyl-5-(5-methoxy-2-indolyl)-4-oxo-1-cyclohexancarbonsäure-äthylester* (**26**): Analog erhält man aus 3.9 g epimerisiertem **14/19** insgesamt 1.5 g (70%) farblose Nadeln vom Schmp. [illegible]°C. Die Ausbeute an **26** steigt auf 80%, wenn reines **14** eingesetzt wird.

$C_{20}H_{25}NO_4$ (343.4) Ber. C 69.95 H 7.33 N 4.08 Gef. C 69.69 H 7.25 N 3.80

22) *3t-Äthyl-5t-(2-indolyl)-4-oxo-1r-cyclohexancarbonsäure-äthylester* (**34a**): Ausgehend von [illegible] (0.01 mol) nicht epimerisiertem Diketon **12/17** analog wie oben. Das Indolketon kristallisiert [illegible] und ist selbst in reinem, trockenem Zustand luftempfindlich. Es konnte nur in der Ibogamin-reihe isoliert werden. Ausb. 1.55 g (50%), Schmp. 108°C.

$C_{19}H_{23}NO_3$ (313.4) Ber. C 72.82 H 7.40 N 4.47 Gef. C 72.60 H 7.37 N 4.28

23) *3c-Äthyl-4c-hydroxy-5c-(5-methoxy-2-indolyl)-1r-cyclohexancarbonsäure-äthylester* (**28b**) und *3c,4t,5c,1r-Isomeres* (**29b**): 2 g **26** in 100 ml Methanol werden in der Kälte portionsweise unter ständigem Rühren mit 2 g feinpulv. Natriumboranat versetzt. Anschließend wird 15 min auf 60°C erwärmt. Die Hauptmenge des Lösungsmittels wird i. Vak. entfernt, der Rückstand mit Chloroform und Wasser durchgeschüttelt und die Chloroformphase in der üblichen Weise aufgearbeitet. Der Rückstand enthält die isomeren Alkohole teilweise kristallin. Man trennt mittels Säulenchromatographie ($CHCl_3$/Essigester = 4 : 1), wobei als erste farblose Fraktion **28b**, gefolgt von **29b** erscheint. Die Verbindungen werden darauf aus Methanol/Wasser umkristallisiert. **28b**: Schmp. 150°C, Ausb. 750 mg, **29b**: Schmp. 96°C, Ausb. 1.1 g.

^{1}H-NMR (HMDSO, 100 MHz, δ in ppm)

	28b	**29b**
NH	9.44	9.36
3'-H	6.10	6.12
Ester	4.05 (q), 1.15 (t)	4.04 (q), 1.18 (t)
4e-H	3.86 (W_H = 5 Hz)	4a-H: 3.15 (t, J = 9 Hz)
OCH_3	3.7	3.75
5a-H	2.76 (W_H = 20 Hz)	–
1a-H	2.35 (W_H = 35 Hz)	–
OH	1.66 (↑ D_2O)	1.9 (↑ D_2O)
CH_3	0.85 (t)	0.86 (t)

$C_{20}H_{27}NO_4$ (345.4) Ber. C 69.54 H 7.88 N 4.06
Gef. C 69.59 H 7.72 N 4.16 (**28b**)
Gef. C 69.63 H 7.69 N 4.32 (**29b**)

24) *2c-(5-Methoxy-2-indolyl)-6c-methyl-1r-cyclohexanol* (**28a**) *und 2t,6t,1r-Isomeres* (**29a**): **21** wurden analog **26** umgesetzt und aufgearbeitet. **28a**: Ausb. 750 mg, Schmp. 198°C, **29a**: Ausb. 1.0 g, Schmp. 145°C.

^{1}H-NMR (100 MHz, δ in ppm)

	28a ($CDCl_3$ + DMSO/HMDSO)	**29a** ($CDCl_3$/HMDSO)
$CHCl_3$	7.42	7.08
NH	9.45	8.38
3'-H	6.05	6.06
1e-H	3.77 (W_H = 8 Hz)	1a-H: 2.96 (t, J = 9 Hz, W_H = 20 Hz)
2a-H	2.75 (m, W_H = 22 Hz)	2.42 (m, W_H = 30 Hz)
OH	3.13 (↑ D_2O)	2.08 (↑ D_2O)
6-CH_3	0.91 (d, J = 5 Hz)	0.92 (d, J = 5 Hz)
OCH_3	3.67 (s)	3.68 (s)

$C_{16}H_{21}NO_2$ (259.3) Ber. C 74.10 H 8.16 N 5.40
Gef. C 74.10 H 8.04 N 5.54 (**28a**)
Gef. C 73.92 H 7.91 N 5.33 (**29a**)

2) Darstellung der Oxime

a) 3.9 g (0.01 mol) nicht epimerisiertes Diketon **14/19** (1 : 3.5) werden mit Raney-Nickel, wie bei der Darstellung der Indolketone **24**–**26**, **34a** angegeben, hydriert. Die vom Katalysator abfiltrierte Lösung wird mit je 4 g Na-Acetat, wasserfrei, und Hydroxylamin-hydrochlorid versetzt und unter N_2 10 min zum Sieden erhitzt. Die Hauptmenge des Lösungsmittels wird abgezogen, der Rest mit Chloroform und Wasser versetzt, die rötliche Chloroformphase sodann mit Hydrogencarbonat entsäuert, getrocknet und i. Vak. vollständig eingeengt. Die Oxime bleiben als braunes Öl zurück, ein Dünnschichtchromatogramm ($CHCl_3$/Essigester 4 : 1) zeigt 7 Oximflecke mit folgenden R_F-Werten (Anhaltswerte): **33b** 0.75, **32b** 0.7, **37b** 0.65, **31b** 0.48, **36b** 0.46, **30b** 0.42, **38b** 0.39. Wegen der teilweise sehr eng beieinanderliegenden R_F-Werte ist eine normale chromatographische Trennung sehr schwierig.

Analog werden **12/17** und **13/18** umgesetzt.

37a–**c** gewinnt man, indem das Öl in wenig Benzol gelöst wird. Die Oxime fallen beim Anreiben mit Zusatz von Impfkristallen, die man durch Hydrieren der reinen *trans*-Diketone **17**–**19** mit folgender Oximierung leicht erhält) mit nachfolgendem Zusatz von Petroläther nahezu quantitativ an. Sie werden aus Benzol/Äthanol umgelöst. Die Ausbeuten betragen gut 40%, bezogen auf das nicht epimerisierte Diketongemisch. Zur Isolierung der anderen Oxime engt man die Mutterlauge der **37**-Kristallisation ein und trennt über eine ca. 1 m lange Kieselgelsäule ($CHCl_3$/Essigester 4 : 1). Nach geringem, stark gefärbtem Vorlauf erscheinen zunächst die Oxime **33** in so geringer Menge, daß sie nicht isoliert werden konnten. Es folgen **32** und der Rest von **37**. Von allen weiteren Oximen konnte auf diese Weise in der Ibogainreihe lediglich noch **38b** mit der kleinsten Wanderungsgeschwindigkeit erfaßt werden.

b) *Darstellung der Oxime* **30**–**32**: Man geht von den *cis*-Ketonen **24** und **26** aus. 4 g (ca. 0.015 mol) Indolketon werden mit der gleichen Gewichtsmenge Natriumacetat (wasserfrei) und Hydroxylamin-hydrochlorid in 75 ml Methanol (Äthanol, ketonfrei) umgesetzt. Die Reaktion kann dünnschichtchromatographisch verfolgt werden (die Oxime haben sämtlich kleinere R_F-Werte als das Indolketon, s. Tab. 2). Die Aufarbeitung erfolgt säulenchromatographisch mit $CHCl_3$/Essigester (4 : 1) als Laufmittel. Die Oxime **32** werden aus Äthanol/Wasser, **30** und **31** aus Benzol/Petroläther umgelöst. Hierbei entstehen **32a**, **b** in der Kälte nur in mit DC nachweisbarer Menge. Beim Erwärmen (15 min Siedehitze) erhält man die angegebenen Ausbeuten.

Tab. 2. Ausbeuten und analytische Daten der Oxime **30**–**32** sowie **37**, **38** (R_F-Werte: DC auf Kieselgel, Laufmittel Chloroform/Essigester 4 : 1)

	C	H	N	Schmp.	R_F	Ausb.	erhalten aus
$C_{19}H_{24}N_2O_3$ (328.4)	69.49	7.37	8.53				
$C_{20}H_{26}N_2O_4$ (358.4)	67.02	7.31	7.82				
30a	69.72	7.36	7.67	141°C	0.45	25%	**24**
30b	67.18	7.20	7.77	127°C	0.42	29%	**26**
31a	69.25	7.47	8.42	153°C	0.55	18%	**24**
31b	67.06	7.26	7.68	128°C	0.48	21%	**26**
32a	69.53	7.27	8.61	158°C	0.75	12%	**24**
32b	66.82	7.20	7.54	182°C	0.70		**26**
37a	69.72	6.98	8.35	161°C	0.72	46%	**12/17**
37b	66.90	7.28	7.64	164°C	0.65	45%	**14/19**
37c				169°C	0.70	45%	**13/18**
38b	66.83	7.30	7.78	121°C	0.39	5–10%	**14/19**

30a: *3c-Äthyl-4-anti-hydroxyimino-5c-(2-indolyl)-1r-cyclohexancarbonsäure-äthylester*

30b: *3c-Äthyl-4-anti-hydroxyimino-5c-(5-methoxy-2-indolyl)-1r-cyclohexancarbonsäure-äthylester*

31a: *3c-Äthyl-4-syn-hydroxyimino-5c-(2-indolyl)-1r-cyclohexancarbonsäure-äthylester*

31b: *3c-Äthyl-4-syn-hydroxyimino-5c-(5-methoxy-2-indolyl)-1r-cyclohexancarbonsäure-äthylester*

32a: *3c-Äthyl-4-syn-hydroxyimino-5t-(2-indolyl)-1r-cyclohexancarbonsäure-äthylester*

32b: *3c-Äthyl-4-syn-hydroxyimino-5t-(5-methoxy-2-indolyl)-1r-cyclohexancarbonsäure-äthylester*

37a: *3t-Äthyl-4-anti-hydroxyimino-5c-(2-indolyl)-1r-cyclohexancarbonsäure-äthylester*

37b: *3t-Äthyl-4-anti-hydroxyimino-5c-(5-methoxy-2-indolyl)-1r-cyclohexancarbonsäure-äthylester*

37c: *3t-Äthyl-4-anti-hydroxyimino-5c-(5-methoxy-2-indolyl)-1r-cyclohexancarbonsäure-methylester*

38b: *3t-Äthyl-4-anti-hydroxyimino-5t-(5-methoxy-2-indolyl)-1r-cyclohexancarbonsäure-äthylester*

26) *Darstellung der Amine* **39**–**42**: Zu den Aminen der Ibogamin-, Ibogain-, Epiibogamin- und Epiibogain-Reihe gelangt man, indem die entsprechenden Oxime katalytisch nach verschiedenen Verfahren reduziert werden.

a) *Reduktion der reinen Oxime* **30** *und* **31**: 200 mg Oxim werden in 50 ml *ketonfreiem* Äthanol mit ca. 1 ml äthanolfeuchtem Raney-Nickel in einem Autoklaven bei 40–80°C und 80 atü etwa 12 h hydriert. Die vom Katalysator befreite Lösung wird eingeengt, mit Chloroform versetzt und mehrfach mit 1 N HCl ausgezogen. Die Neutralstoffe, unter ihnen bereits etwas Azabicyclooctane **43**, **45**, verbleiben in der organischen Phase, während die Amine als Hydrochloride in die wäßr. Phase übertreten. Man gewinnt das Amin hieraus durch Versetzen mit Ammoniak und Aufnehmen in Chloroform. Der Rückstand der getrockneten Chloroformphase wird mit Methanol als Laufmittel über Kieselgel chromatographiert. Die *cis*-Amine passieren zuerst und werden aus Methanol/Wasser umgelöst. Die *trans*-Amine erhält man, indem man die entsprechende Fraktion i. Vak. vollständig einengt und den Rückstand mit Benzol auskocht. Evtl. vorhandenes *cis*-Amin bleibt ungelöst. Durch Zugabe von Petroläther zur benzolischen Lösung erhält man die *trans*-Amine in Form feiner, farbloser, stark verfilzter Nadeln. Zur Isolierung der *trans*-Amine siehe ferner unter 27b).

b) Das aus den *cis*-Ketonen **12**–**14** entstehende Oximgemisch wird direkt wie oben angegeben hydriert. Dies hat den Vorteil, daß keine Verluste durch die Isolierung der Oxime entstehen, jedoch verläuft die Reduktion mitunter nicht vollständig. Nur frisch bereitetes Oximgemisch kann reduziert werden, da anderenfalls rasch Zersetzung eintritt. Die bei der Reduktion nach dieser Methode entstehenden Amine aus den Oximen **32** und **33** stören nicht, da sie einen erheblich kleineren R_F-Wert besitzen und demzufolge leicht abzutrennen sind.

c) *Reduktion mit Hydrazinhydrat/Raney-Nickel*: 700 mg des jeweiligen Oxims werden in 100 ml siedendem absol. Methanol gelöst und mit einer Spatelspitze Raney-Nickel versetzt. Unter starkem Rühren fügt man 5 Tropfen 100proz. Hydrazin-hydrat hinzu. Alle 5 min wiederholt man die Zugabe von Katalysator und Hydrazinhydrat. Nach 45 min ist die Reaktion beendet, eine mit Wasser verdünnte Probe klärt sich beim Versetzen mit verd. Salzsäure. Die Reaktionsmischung wird darauf vom Katalysator abfiltriert, eingeengt, mit Wasser verdünnt und mit Chloroform extrahiert. Die Chloroformphase wird wie unter a) aufgearbeitet. Es konnten bis zu 450 mg (65%) *cis*-Amin isoliert werden. Das Verfahren ist jedoch nicht gut reproduzierbar.

^{1}H-NMR (HMDSO, 100 MHz)	39 b	40 b
NH	9.4	9.05
3'-H	6.07	6.12
Ester q	4.02 (J = 7 Hz)	4.03 (J = 7 Hz)
t	1.16 (J = 7 Hz)	1.17 (J = 7 Hz)
OCH_3	3.70	3.72
4e-H	3.12 (W_H = 8 Hz)	4a-H: 2.39 (W_H = 25 Hz)
5a-H	2.78 (W_H = 22 Hz)	–
1a-H	2.38 (W_H = 30 Hz)	–
CH_3	0.83 (t, J = 6 Hz)	0.83 (t, J = 6 Hz)

Tab. 3. Ausbeuten und analytische Daten der Amine **39** – **42**
(R_F-Werte: DC auf Kieselgel, Laufmittel Methanol)

	C	H	N	Schmp.	R_F	Ausb.*)	Methode
…$H_{26}N_2O_2$ (314.4)	72.56	8.34	8.91				
39a	72.34	8.21	9.08	143 °C	0.65	60%	a, b)
40a	72.38	8.20	9.11	165 °C	0.55	30%	a, b)
41a	71.95	7.95	9.00	168 °C	0.50	55%	a)
42a	72.78	8.11	9.06	166 °C	0.45	40%	a)
…$H_{28}N_2O_3$ (344.4)	69.74	8.18	8.13				
39b	69.90	7.87	8.57	143 °C	0.60	60%	a)
40b	69.63	8.26	8.00	129 °C	0.55	25%	a, b)
41b	69.90	7.66	8.39	171 °C	0.4	60%	a)
…-Amin aus …im **38 b**	69.46	8.34	8.60	158 °C	0.2	60%	c)

*) Ausb. nach Methode a), bei b) etwa die Hälfte davon.

39a *4c-Amino-3c-äthyl-5c-(2-indolyl)-1r-cyclohexancarbonsäure-äthylester*
39b *4c-Amino-3c-äthyl-5c-(5-methoxy-2-indolyl)-1r-cyclohexancarbonsäure-äthylester*
40a: *4t-Amino-3c-äthyl-5c-(2-indolyl)-1r-cyclohexancarbonsäure-äthylester*
40b *4t-Amino-3c-äthyl-5c-(5-methoxy-2-indolyl)-1r-cyclohexancarbonsäure-äthylester*
41a: *4c-Amino-3t-äthyl-5c-(2-indolyl)-1r-cyclohexancarbonsäure-äthylester*
41b: *4c-Amino-3t-äthyl-5c-(5-methoxy-2-indolyl)-1r-cyclohexancarbonsäure-äthylester*
42a: *4t-Amino-3t-äthyl-5c-(2-indolyl)-1r-cyclohexancarbonsäure-äthylester*
42b: *4t-Amino-3t-äthyl-5c-(5-methoxy-2-indolyl)-1r-cyclohexancarbonsäure-äthylester*

…) *Darstellung der Isochinuclidone* **43** *und* **45**

…300 mg *cis*-Amin **39** bzw. **41** werden in einem Reagenzglas, über welches ständig ein N_2-Strom …tet wird, auf ca. 200 °C erhitzt. Das Amin schmilzt und Äthanol entweicht in Form kleiner …blasen. Nach etwa 2 h erstarrt die Flüssigkeit, man erhitzt zwecks vollständigen Umsatzes eine …tere Stunde. Danach wird das unter N_2 erkaltete Reaktionsprodukt mit Äthanol zu einem …en Brei verrieben, in einen Kolben übergeführt und dort in heißem Äthanol gelöst. Das Lactam …t in der Kälte nahezu quantitativ aus. Die Mutterlauge wird mit Methanol über Kieselgel …matographiert. Ausb. um 170 mg (95 – 100%).

b) Das bei der Hydrierung der Oxime anfallende *cis/trans*-Isomerengemisch der Amine wird wie unter a) beschrieben, erhitzt. Das *trans*-Amin reagiert nicht, es kann vom Lactam quantitativ durch Säurebehandlung oder durch Umlösen aus Äthanol abgetrennt werden. Die Ausbeuten sind, bezogen auf den jeweiligen *cis*-Anteil, etwa die gleichen. Das Erhitzen kann auch in der Hydrierlösung im Autoklaven erfolgen, nachdem der Katalysator abfiltriert wurde. Die Isochinuclidone sind aufgrund der in Methanol günstigen R_F-Werte von allen Verunreinigungen leicht zu trennen.

43a: *6-endo-Äthyl-7-syn-(2-indolyl)-2-azabicyclo[2.2.2]octan-3-on*

43b: *6-endo-Äthyl-7-syn-(5-methoxy-2-indolyl)-2-azabicyclo[2.2.2]octan-3-on*: ^{1}H-NMR(CDCl$_3$ + DMSO/HDMSO, 100 MHz): CHCl$_3$ δ = 7.57 ppm, 1'-H 10.05, 3'-H 6.03, 2-H 7.32 (m, $J_{...}$ = 5 Hz, W_H = 12 Hz), CH$_3$O 3.67, 1-H 3.5 (m, $J_{1,2}$ = 5 Hz, W_H = 11 Hz), Äthyl-CH$_3$: 0.84 (t)

45a: *6-exo-Äthyl-7-syn-(2-indolyl)-2-azabicyclo[2.2.2]octan-3-on*

45b: *6-exo-Äthyl-7-syn-(5-methoxy-2-indolyl)-2-azabicyclo[2.2.2]octan-3-on*

	C	H	N	Schmp.	R_F *)	νC=O(KBr)
$C_{17}H_{20}N_2O$ (268.4)	76.08	7.51	10.44			
43a	76.10	7.55	10.59	251 °C	0.75	
45a	75.93	7.54	10.38	260 °C	0.86	1670
$C_{18}H_{22}N_2O_2$ (298.4)	72.50	7.44	9.40			
43b	72.62	7.47	9.14	240 °C	0.85	1673
45b	72.28	7.38	9.40	235 °C	0.90	1678

*) DC auf Kieselgel, Methanol.

28) *Darstellung der Isochinuclidine* **44** *und* **46**: 100 mg Isochinuclidon **43**, **45** werden mit 50 ml Äther aufgeschlämmt. Hierzu fügt man portionsweise 200 mg Lithiumaluminiumhydrid und kocht insgesamt 8 h unter Rückfluß und N_2-Atmosphäre. Nach vorsichtiger Zersetzung mit Wasser wird der Äther vom Aluminiumhydroxidschleim dekantiert, der Kolben mit etwas Chloroform ausgespült, und die vereinigten organischen Phasen werden getrocknet. Das Isochinuclidin bleibt nach Verdampfen des Lösungsmittels als gelbliches Öl zurück. Die Umsetzung ist vollständig, nur die Verbindungen **46a**, **b** konnten kristallin erhalten werden.

44a: *6-endo-Äthyl-7-syn-(2-indolyl)-2-azabicyclo[2.2.2]octan*: R_F (Methanol) 0.15.

44b: *6-endo-Äthyl-7-syn-(5-methoxy-2-indolyl)-2-azabicyclo[2.2.2]octan*: R_F (Methanol) 0.18

46a: *6-exo-Äthyl-7-syn-(2-indolyl)-2-azabicyclo[2.2.2]octan*: R_F (Methanol) 0.1, Schmp. 118 °C (Petroläther).

Pikrat: Orangefarbene Kristalle, Schmp. 205 °C (Zers.).

$[C_{17}H_{23}N_2]C_6H_2N_3O_7$ (483.5) Ber. C 57.13 H 5.21 N 14.49 Gef. C 57.58 H 5.35 N 13.98

46b: *6-exo-Äthyl-7-syn-(5-methoxy-2-indolyl)-2-azabicyclo[2.2.2]octan*: R_F (Methanol) 0.1, Schmp. 142 °C (Äthanol, Petroläther).

29) *Darstellung der Glycinester* **48** – **50**: 268 bzw. 298 mg (1 mmol) Isochinuclidon **43a**, **b** und **45a** werden, wie beschrieben, zu den Isochinuclidinen reduziert. Das sek. Amin löst man sofort in 200 ml absol. Chloroform und versetzt mit 0.1 mmol Bromessigsäure-äthylester (183 mg) sowie 300 mg *N*-Äthyldicyclohexylamin. Man entfernt das Chloroform i. Vak., überläßt den Rückstand unter N_2 über Nacht sich selbst, nimmt dann in Methanol auf und trennt über eine Kieselgelsäule. Zusammen mit etwas Bromessigester erscheint das gewünschte Produkt in der ersten Fraktion, während die Hilfsbase und deren Hydrobromid auf der Säule verbleiben. Man löst aus Methanol

[illegible] um. Zur Abtrennung von Bromessigester wird die eingeengte Fraktion mit 5 N HCl in der [illegible] verrieben. Das ausgefallene Salz wird abgesaugt und mit Äther gewaschen.

	C	H	N	Schmp.	R_F	Ausb.
$C_{21}H_{28}N_2O_2$ (340.4)	74.08	8.29	8.23			
48	74.10	8.19	8.11	116°C	0.9[a]	80%
49	74.22	8.02	7.89	66°C	0.67[b]	65%
$C_{22}H_{30}N_2O_3$ (370.5)	71.32	8.16	7.56			
50	71.05	8.00	7.77	135°C	0.85[a]	80%

[a] Mit Methanol.
[b] Mit Essigester.

[illegible] *6-endo-Äthyl-8-syn-(2-indolyl)-2-azabicyclo[2.2.2]octan-2-essigsäure-äthylester:* ^{1}H-NMR [illegible] TMS, 90 MHz): NH δ = 11.17 ppm, 3'-H 6.17, 1-H 2.66 (m, W_H = 5 Hz), 3-H 2.54 und 3.42 (AX, [illegible] Hz), 8-H 3.01 (m, W = 20 Hz), Äthyl-CH_3 0.91 (t), CH_2CO 3.54 (s).

[illegible] *6-exo-Äthyl-8-syn-(2-indolyl)-2-azabicyclo[2.2.2]octan-2-essigsäure-äthylester*

[illegible] *6-endo-Äthyl-8-syn-(5-methoxy-2-indolyl)-2-azabicyclo[2.2.2]octan-2-essigsäure-äthylester*

[illegible] *Darstellung der Oxoalkaloide* **54**–**56**: Die Aminoester **48**–**50** werden in methanolisch/[illegible] Lösung mit überschüssiger KOH verseift (30–50°C), bis eine Probe in Wasser klar löslich [illegible] Hierzu ist Schutzgasatmosphäre erforderlich. Darauf wird ein pH-Wert von 6.5–7.0 einge-[illegible], die Säuren **51**–**53** werden mit Chloroform ausgezogen, das Lösungsmittel wird vertrieben [illegible] der Rückstand durch Verreiben mit Äther kristallisiert. Eine vollständige Reinigung ist äußerst [illegible] und wurde nicht angestrebt, die Ausbeute ist nahezu quantitativ.

[illegible] auf 600°C erwärmte Polyphosphorsäure „Merck" (85% P_2O_5) werden mit jeweils 70 mg [illegible]säure **51**–**53** gut vermischt. Unter N_2 hält man 30 min auf 60°C, darauf 2 h unter Rühren auf [illegible]°C und weitere 30 min auf 90°C. Die Farbe erreicht dunkelrot. Man läßt erkalten, zersetzt mit [illegible] Ammoniak und extrahiert die alkalische Mischung mit Chloroform/Essigester (1:1). Nach [illegible]chen und Abdunsten der organischen Phase wird der Rückstand in Methanol gelöst und in [illegible] Laufmittel über Kieselgel aufgetrennt. Als erste Fraktion erscheint, zimtaldehyd-negativ, [illegible] Oxoalkaloid, gefolgt vom isomeren Ringschlußprodukt.

	C	H	N	νC=O (KBr) (cm^{-1})	Schmp.[a]	R_F	Ausb. (%)
$C_{19}H_{22}N_2O$ (294.4)	77.52	7.53	9.52				
54	77.29	7.39	9.45	1560–1590	235–238°C (Zers.)	0.8[b]	30
55	77.79	7.69	9.75	1565–1590	220°C (Zers.)	0.55[c]	32
60a	77.50	7.51	9.56	1740	175°C	0.65[b]	30
$C_{20}H_{24}N_2O_2$ (324.4)	74.04	7.46	8.64				
56	73.93	7.43	8.53	1570–1600	235–240°C (Zers.)	0.75[b]	25
60b	73.81	7.65	8.44	1740	200°C	0.6[b]	25

[a] Aus Methanol/Wasser.
[b] In Methanol.
[c] In Essigester.

54: *4-endo-Äthyl-1,2,3,4,4a,5,6,7,12,12b-decahydro-2,5-methano-indolo[3,2-d][1]benzazep[illegible]on*: ^{1}H-NMR ($CDCl_3$ + DMSO/TMS, 90 MHz): NH δ = 11.58 ppm, 8-H 8.39, 6-H [illegible] $\Delta\nu$ = 13 Hz), 12b-H 2.94 (vier Signale, t-ähnlich), 4a- bzw. (5)-H 3.02 (m schmal), 13-H [illegible] (AX, J = 12 Hz), Äthyl-CH_3 0.93 (t, J = 6 – 7 Hz).

55: *4-exo-Äthyl-1,2,3,4,4a,5,6,7,12,12b-decahydro-2,5-methano-indolo[3,2-d][1]benzaz[illegible]*

56: *4-endo-Äthyl-9-methoxy-1,2,3,4,4a,5,6,7,12,12b-decahydro-2,5-methano-indolo[[illegible]]benzazepin-7-on*

60a: *8-endo-Äthyl-6-(2-indolyl)-3-azatricyclo[4.3.1.0^{3,7}]decan-5-on*: ^{1}H-NMR (TMS, 90 MHz): NH δ = 8.67 ppm, 3′-H 6.16, 2-, 4-, 7-H 3.05 – 3.51, 2-H 2.49 (Teil des AX-Spektrums) [illegible] CH_3 1.0 (t, J = 6 Hz).

60b: *8-endo-Äthyl-6-(5-methoxy-2-indolyl)-3-azatricyclo[4.3.1.0^{3,7}]decan-5-on*

31) *Reduktion der Oxoalkaloide zu Ibogamin, Ibogain und Epiibogamin*: 25 mg **54** bzw. [illegible] 25 ml Äther werden portionsweise mit 50 mg $LiAlH_4$ versetzt. Man kocht unter Reinstickstoff [illegible] zerstört überschüss. Reduktionsmittel mit wenigen Tropfen Wasser und trennt von unlöslichen anorganischen Hydroxiden durch Dekantieren. Alle Operationen sind unter Inertgasatmosphäre vorzunehmen. Das Chromatogramm des Ansatzes zeigt quantitativen, einheitlichen Umsatz. Trotzdem gelingt die Kristallisation (Methanol/O_2-freies Wasser) nur schwierig, teilweise [illegible] Zersetzung ein, wie das Chromatogramm der Mutterlaugen beweist.

Ibogamin (**57**): Schmp. 126 – 128 °C (Lit.[11] 128 – 132 °C), Ausb. 19 mg (75%), R_F = 0.45 (Methanol), farblose Nadeln.

Ibogain (**59**): Schmp. 110 – 112 °C (Lit.[11] 114 °C), Ausb. 12 mg (50%), R_F = 0.35 (Methanol), büschelige Nadeln.

Epiibogamin (**58**): 150 mg **55** in 20 ml Tetrahydrofuran wurden mit 120 mg Lithiumaluminiumhydrid reduziert. Die Aufarbeitung erfolgt wie unter Ibogamin beschrieben. Das DC zeigte quantitativen Umsatz an. Man verdampft das Lösungsmittel, nimmt in Chloroform auf, wäscht mit Wasser und läßt den Rückstand kristallisieren. Reinausb. 127 mg (89%), Schmp. 192 °C (Methanol und Petroläther). R_F = 0.75 (Dimethylformamid).

$C_{19}H_{24}N_2$ (280.4) Ber. C 81.38 H 8.63 N 9.99 Gef. C 81.21 H 8.44 N 9.89

32) *4-Äthyl-2,3,4,4a,5,6,11,11b-octahydro-1H-indolo[3,2-c]chinolin-2-carbonsäure-äthylester* (*-Carbolin* **62**): 100 mg **40a** in 5 ml Äthanol werden mit 0.25 ml einer 40proz. Formalinlösung und einem Tropfen Eisessig versetzt. Nach 12 h ist die Reaktion bei Raumtemp. beendet. Das Lösungsmittel wird vertrieben, der Rückstand mit wenigen Tropfen Ammoniak versetzt und in Chloroform aufgenommen. Dessen Rückstand wird aus Methanol/Wasser umgelöst. Ausb. 83 mg [illegible], R_F = 0.5 (Methanol), Schmp. 117 °C. – ^{1}H-NMR: 11-H δ = 8.14 ppm, 7 – 10-H 6.98 – 7.40 [illegible] 4.13 (s), Ester 4.15 (q), 1.29 (t, J = 7.0 Hz), Äthyl-CH_3 0.94 (t) (J = 7 Hz).

$C_{21}H_{26}N_2O_2$ (338.4) Ber. C 74.53 H 7.75 Gef. C 74.29 H 7.68

Massenspektren: Aufnahme mit einem Varian SM 1.

8-Oxoibogamin (**54**) (110 °C, 70 eV): M$^+$ m/e = 294.1728 (ber. für $C_{19}H_{22}N_2O$ 294.17[illegible]), $C_9H_{13}N$ 135.1044 (ber. 135.1048), $C_8H_{12}N$ 122.0960 (ber. 122.0974). – m/e = 294 (42%), 279 [illegible], 265 (14), 251 (25), 237 (5), 208 (8), 194 (7), 183 (19), 182 (23), 181 (23), 180 (36), 170 (13), 169 [illegible] (12), 167 (13), 156 (9), 154 (8), 149 (14), 147 (7), 143 (7), 136 (50), 135 (100), 130 (9), 129 (7), 12[illegible], 123 (10), 122 (50), 121 (13), 115 (9), 108 (10).

Ibogamin (**57**): M$^+$ m/e = 280 (100%), 265 (26), 251 (4), 223 (2), 195 (34), 180 (6), 167 (13), 15[illegible], 149 (40), 140 (M^{2+} 19), 136 (80), 135 (50), 124 (14), 122 (31).

60a (8-Oxoibogamin-Isomeres) (85°C, 70 eV): M^+ *m/e* = 294.1729 (ber. für $C_{19}H_{22}N_2O$ 294.1732), $C_{18}H_{22}N_2$ 266.1765 (ber. 266.1783), $C_{16}H_{16}N$ 222.1270 (ber. 222.1283). – *m/e* = 294 (4%), 279 (3), 267 (27), 266 (100), 249 (4), 237 (15), 224 (1), 223 (35), 222 (53), 208 (27), 195 (22), 194 (68), 193 (30), 180 (17), 168 (27), 167 (26), 154 (11), 149 (22), 143 (16), 142 (16), 130 (26), 125 (18), 117 (18), 115 (22), 109 (23).

3-Oxoibogain (**56**) (150°C, 70 eV): M^+ *m/e* = 324.1844 (ber. für $C_{20}H_{24}N_2O_2$ 324.1838), $C_9H_{13}N$ 135.1041 (ber. 135.1048). – *m/e* = 324 (39%), 323 (6), 309 (1.4), 296 (4), 295 (9), 281 (1.1), 267 (1.5), 252 (1.6), 241 (1.1), 239 (2), 238 (3), 226 (1.2), 225 (2), 224 (1.3), 213 (1.1), 212 (1.6), 211 (1.4), 210 (1.4), 200 (4.5), 199 (1.6), 198 (2.2), 189 (1.4), 186 (2.2), 185 (1.5), 176 (1.9), 174 (1.6), 167 (1.1), 162 (9), 160 (19), 158 (1.7), 157 (1.1), 154 (1.4), 150 (1.6), 149 (11), 148 (1.9), 143 (1.5), 142 (1.2), 141 (1.1), 137 (4.5), 136 (51), 135 (100), 134 (1.8), 129 (1.1), 124 (2.2), 122 (23), 121 (6), 115 (1), 110 (1.4), 108 (3), 94 (2.5).

[236/74]
